

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**DETERMINANTES DE MORTALIDAD  
EN EL PACIENTE CRÍTICO  
CON INFECCIÓN NECROSANTE DE PARTES  
BLANDAS**

Tesis doctoral presentada por  
**Sergio Álvarez García-Peñuela**

Dirigida por los doctores  
**Abelardo García de Lorenzo y Mateos**  
**César Casado Pérez**

Madrid, 2013



# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

## FACULTAD DE MEDICINA



**D. Abelardo García de Lorenzo y Mateos**, Profesor Titular (acCatedrático) de Medicina Intensiva y **D. César Casado Pérez**, Profesor Asociado de Cirugía Plástica

### HACEN CONSTAR:

Que el trabajo presentado por **D. Sergio Álvarez García-Peñuela**, con el título "**Determinantes de mortalidad en el paciente crítico con infección necrosante de partes blandas**" ha sido realizado bajo nuestra dirección y lo consideramos adecuado para ser defendido como tesis doctoral.

En Madrid, a 5 de febrero de 2013

Prof. Abelardo García de Lorenzo y Mateos

Dr. César Casado Pérez





# **Agradecimientos**



Al Prof. Abelardo García de Lorenzo y Mateos le estoy infinitamente agradecido por su paciencia, su dedicación y su buen humor; me ha atendido, me ha formado y me ha guiado; además ha sobrellevado mis brotes de analfabetismo y mis bromas (no siempre oportunas), con un saber estar que le honra. En definitiva, ha sabido hacer que esta tesis llegue a buen puerto.

Al Dr. César Casado Pérez le agradezco enormemente el lujo de haber podido trabajar a su lado, el respaldo y el respeto que siempre me ha hecho sentir, y las numerosísimas oportunidades que me ha brindado desde los inicios de formación especializada (entre las que incluyo la comisión de este estudio).

A las doctoras Carmen Iglesias Urraca, Milagros Martí de Gracia y Ana Martínez Virto, del grupo multidisciplinar de infecciones necrosantes de partes blandas, les agradezco su cálida acogida, su apoyo y su disposición para el debate.

A la Dra. Rosario Madero Jarabo le agradezco enormemente todo el tiempo que me ha dedicado, siempre sonriente y siempre brillante: sin sus ideas este trabajo no sería el mismo.

Al Dr. José Juan Pozo Kreilinger le debo todo lo que está relacionado con la Anatomía Patológica en esta tesis: su amable y rauda colaboración ha sido indispensable.

A mis compañeros Facultativos Especialistas y Residentes de Cirugía Plástica del Hospital Universitario La Paz les agradezco toda su ayuda, su apoyo y el tiempo que hemos pasado juntos. En este trabajo han colaborado especialmente los doctores Pedro Bolado Gutiérrez, Jorge Bonastre Juliá, Álvaro González Miranda y Luis Landín Jarillo.

A mis compañeros de la Unidad de Quemados del Hospital Universitario La Paz, médicos intensivistas, personal de enfermería y auxiliares les agradezco su colaboración y su cariño.

A mis padres, Regina y Manolo, que me han dado todo su amor y me han cuidado y potenciado, les agradezco cómo me han criado: alegre, libre, querido y despreocupado. De entre las incontables cosas que tengo de ellos (la nana de Manuel de Falla, banderas suecas en la merienda, la pasión por los libros, excursiones intempestivas por mi ciudad) destaco dos: han inculcado en mí las ganas de ser cada día mejor y me han dotado de los medios para poder serlo.

A mi amor, Laura (LJ para algunos) le agradezco con toda mi alma que me dejase entrar en su mundo en la Ciudad de las Luces: desde aquel dulcísimo otoño has hecho que nuestra vida sea maravillosa. Gracias por tu amor, tu comprensión y tu alegría, por esa mente incisiva y brillante; gracias por tus caricias y por tu sonrisa (¡qué esplendor!); gracias por tus cuidados (eres detallista hasta el infinito) y por tu bondad; gracias por la promesa de Vida que traes. Quiero más.



# **Abreviaturas**



ABC:	Área bajo la curva
ADVP:	Adicto a drogas por vía parenteral
AINE:	Antiinflamatorios no esteroideos
APACHE II:	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CARS	Síndrome de Respuesta Contrainflamatoria
CEIC:	Comité Ético de Investigación Clínica
CIE-9:	Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª edición
CSUR:	Centros, Servicios y Unidades de Referencia
DM:	Diabetes mellitus
EPOC:	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FDA:	Food and Drug Administration
HTA:	Hipertensión arterial
IGIV:	Inmunoglobulina intravenosa
INPB:	Infección necrosante de partes blandas
LRINEC:	Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis
MODS:	Multiple Organ Dysfunction Syndrome
OHB:	Oxígeno hiperbárico
OR:	Odds ratio
PA:	Presión arterial
PAM:	Presión arterial media
PAS:	Presión arterial sistólica
PCR:	Proteína C reactiva
PVC:	Presión venosa central
RM:	Resonancia magnética
ROC:	Receiver operating characteristic
SARM:	Staphylococcus aureus resistente a meticilina
SIRS:	Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

SOFA:	Sequential Organ Failure Assessment
STE:	Shock tóxico estreptocócico
TC:	Tomografía computerizada
TTPA:	Tiempo de tromboplastina parcial activada
TVT:	Transvaginal Taping
UCI:	Unidad de Cuidados Intensivos
VAC:	Cierre asistido por vacío
VHC:	Virus de la hepatitis C
VIH:	Virus de la inmunodeficiencia humana
$\Delta$ SOFA	Delta SOFA



# Índice



	Página
<b>I. Introducción</b>	<b>19</b>
I.1. Historia	23
I.2. Epidemiología, mortalidad y utilización de recursos	24
I.3. Clasificación	25
a. Microbiología	26
I.4. Presentación clínica	31
a. Clínica local	31
b. Clínica sistémica	35
c. Curso clínico	36
d. Localización	37
e. Puerta de entrada	37
I.5. Factores de riesgo	37
I.6. Diagnóstico	38
a. Hallazgos intraoperatorios	39
b. Anatomía patológica	40
c. Estudios de imagen	42
d. Pruebas de laboratorio	46
I.7. Tratamiento	49
a. Reanimación hidroelectrolítica	49
b. Antibioticoterapia	51
c. Desbridamiento quirúrgico	53
d. Soporte vital	55
e. Tratamientos adicionales	57
f. Cuidados de la herida	60
I.8. Determinantes de mortalidad	62
a. Tratamiento quirúrgico	63
b. Características basales	63
c. Patología médica previa	64
d. Pruebas de laboratorio	65
e. Estado fisiológico	67
f. Disfunción orgánica	68

g. Otros predictores de mortalidad	69
<b>II. Hipótesis</b>	<b>73</b>
<b>III. Objetivos</b>	<b>77</b>
<b>IV. Pacientes y Métodos</b>	<b>81</b>
IV.1. Selección de pacientes y características de la muestra	83
IV.2. Recogida de datos	85
a. Datos clínicos	85
b. Valores analíticos	86
c. Microbiología	88
d. Anatomía Patológica	88
e. Ingreso en UCI	93
f. Isogravedad	93
g. Disfunción orgánica	96
h. Tratamiento	97
IV.3. Análisis estadístico	99
a. Estadística descriptiva	99
b. Análisis univariante: asociación con la mortalidad	99
c. Análisis univariante: correlación entre variables cuantitativas	101
d. Análisis multivariante	101
<b>V. Resultados</b>	<b>103</b>
V.1. Estadística descriptiva	105
a. Características basales	105
b. Antecedentes personales	106
c. Presentación clínica	107
d. Puerta de entrada	109
e. Localización anatómica	111
f. Valores analíticos	112
g. Anatomía patológica	113
h. Mortalidad, estancia hospitalaria e ingreso en UCI	113
i. Isogravedad y disfunción orgánica	114
j. Tratamiento quirúrgico	115

V.2.	Análisis univariante: asociación con la mortalidad	117
a.	Características basales	117
b.	Antecedentes personales	117
c.	Presentación clínica	118
d.	Distribución anatómica	119
e.	Microbiología	119
f.	Anatomía patológica	120
g.	Variables analíticas	120
h.	Tratamientos de soporte orgánico	122
i.	Tratamiento quirúrgico	122
j.	Isogravedad y disfunción orgánica	122
k.	Curvas ROC para mortalidad	126
V.3.	Análisis univariante: correlación entre variables cuantitativas	127
V.4.	Análisis univariante: exploraciones adicionales	128
a.	Sobre el antecedente de patología intestinal	128
b.	Sobre la localización anatómica	129
c.	Sobre el estadio anatomopatológico	129
d.	Sobre los leucocitos en sangre	130
e.	Sobre el tratamiento quirúrgico	131
V.5.	Análisis multivariante	132
a.	APACHE II y SOFA al ingreso	133
b.	SOFA al ingreso y leucocitos	134
c.	Leucocitos e hipotensión	134
<b>VI.</b>	<b>Discusión</b>	<b>137</b>
VI.1.	Justificación del estudio	139
VI.2.	Características de la población del estudio	141
a.	Características basales y antecedentes personales	141
b.	Presentación clínica	143
c.	Valores analíticos	144
d.	Mortalidad, isogravedad y disfunción orgánica	146
VI.3.	Factores asociados con la mortalidad	147
a.	Características basales y antecedentes personales	147

b. Presentación clínica	150
c. Anatomía patológica	155
d. Variables analíticas	156
e. Tratamiento de soporte orgánico	160
f. Tratamiento quirúrgico	161
g. Isogavedad	163
h. Disfunción orgánica	164
VI.4. Características diferenciales de los fallecidos	167
VI.5. Predicción de la mortalidad	172
a. Variables individuales	172
b. Variables combinadas	174
VI.6 Puntos débiles del estudio	176
<b>VII. Conclusiones</b>	<b>179</b>
<b>VII. Resumen</b>	<b>183</b>
<b>IX. Bibliografía</b>	<b>199</b>
<b>X. Apéndice</b>	<b>219</b>

# **I. Introducción**





Las infecciones necrosantes de partes blandas (INPB) constituyen un grupo heterogéneo de patologías, poco frecuentes pero potencialmente letales, caracterizadas por la infección de la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo. Debido a la intensa respuesta inflamatoria y a la afectación sistémica acompañante, los pacientes con INPB son enfermos críticos que requieren largas estancias en Unidades de Cuidados Intensivos. Por otro lado, estos pacientes presentan heridas quirúrgicas complejas y extensas, por lo que es frecuente que sean atendidos en centros especializados, específicamente en Unidades de Quemados.



## **I.1. Historia**

La primera descripción de una infección necrosante de partes blandas de la que se tiene constancia fue hecha por Hipócrates en el siglo V a.c. (1). El autor describe una "erisipela" que se extiende rápidamente, y en todas direcciones, a partir de una lesión de poca importancia; refiere que los tejidos blandos se desprenden y que aparece un exudado más copioso y distinto del pus; subraya que la fiebre puede estar presente o ausente y destaca la alta mortalidad del proceso, en una serie de observaciones clínicas que se corresponden con la descripción actual de las INPB.

La primera infección necrosante de la región perineal descrita en la literatura fue comunicada por Baurienne en 1764, quien describió cómo una herida contusa producida por una asta de buey se complicó produciendo la necrosis del escroto del paciente (2). La infección necrosante de la región perineal comenzó a ser denominada "Gangrena de Fournier" tras la presentación en 1884 de la serie de cinco pacientes varones por el dermatólogo francés Jean Alfred Fournier (3). La primera descripción a gran escala de infecciones necrosantes de partes blandas fue llevada a cabo durante la Guerra de Secesión estadounidense por el cirujano del ejército confederado Joseph Jones, quien comunicó 2.642 casos de "gangrena hospitalaria" con una mortalidad del 46% (4). Brewer y Meleney (5) describieron la asociación entre la infección concurrente por un estreptococo microaerófilo y un estafilococo y la gangrena de la fascia, a raíz de un caso de gangrena superficial postoperatoria, y propusieron que la sinergia entre varios microorganismos explicaría la progresión del cuadro; éste sería el origen del término "gangrena sinérgica de Meleney", referido a una infección necrosante de la pared abdominal y hoy en desuso. El término "fascitis necrotizante" fue propuesto en 1952 por Wilson (6); éste ha sido el término

más utilizado en la literatura para describir las INPB y está recogido, junto con el término "Gangrena de Fournier" en la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena edición (CIE-9), por lo que ambos se utilizan actualmente en la codificación de diagnósticos en los centros sanitarios. Recientemente, se ha propuesto utilizar el término "infección necrosante de partes blandas" para agrupar todas las formas de esta patología, con independencia de la región anatómica y profundidad de la afectación.

## **I.2. Epidemiología, mortalidad y utilización de recursos**

Las infecciones necrosantes de partes blandas son poco frecuentes. Se estima que en Estados Unidos se producen 1000 casos al año, ó 0,04 casos por 1000 habitantes por año (7); un estudio poblacional en Ontario comunica una incidencia similar (8), aunque estos datos hacen referencia únicamente a infecciones por estreptococos del grupo A, por lo que pueden infraestimar la incidencia real de las INPB. Diversos estudios sugieren que, a pesar de la gran variabilidad geográfica en la incidencia de INPB, el número de casos registrados en los últimos años va en aumento (9-12).

La mortalidad por INPB ha disminuido mínimamente en los últimos 30 años, a pesar de los avances en la atención sanitaria (13). Cabe destacar la enorme variación en términos de mortalidad entre los diversos estudios: se han comunicado mortalidades de entre el 6% (14) y el 73% (15). En Reino Unido, entre 1995 y 2006, la mortalidad de los pacientes con INPB fue del 41,6% (16). La mortalidad general en 63 estudios (3302 pacientes) entre

1980 y 2008 fue del 23,5% (17), observándose una mínima reducción de la mortalidad al comparar los estudios previos a 1999 (1980-1999: 27,8%) con aquellos posteriores a dicha fecha (1999-2008: 21,5%).

Los pacientes con INPB requieren abundantes recursos de Unidades de Cuidados Críticos. En un estudio norteamericano, entre 2001 y 2004, la estancia media en UCI de estos pacientes fue de 21 días para los supervivientes y de 12 días para los pacientes que no sobrevivieron. El coste total del tratamiento fue elevado y osciló entre 71.000 \$ y 83.000 \$ (18). La mayor parte de los pacientes con INPB son atendidos por cirujanos de su hospital comunitario, aunque actualmente se tiende a derivar a estos pacientes a centros terciarios y Unidades de Quemados de referencia. Se ha visto que los pacientes con INPB transferidos a las Unidades de Quemados presentan una mayor gravedad, requiriendo estancias más largas y mayor número de cirugías (18). Asimismo, se ha comunicado que las Unidades de Quemados son capaces de proporcionar cuidados a los pacientes con INPB de forma coste-efectiva, desde los cuidados en la fase aguda (soporte vital, desbridamiento quirúrgico urgente) a la cobertura de las heridas y posterior cicatrización (19).

### **I.3. Clasificación**

Las infecciones de piel y de partes blandas se clasifican de varias maneras y con diferentes propósitos. La FDA diferencia entre infecciones de partes blandas no complicadas y complicadas, de cara a evaluar nuevos tratamientos de estas patologías. Las infecciones no complicadas son aquellas que no requieren más que una simple incisión quirúrgica: celulitis,

impétigo, forúnculos y abscesos simples. Las infecciones complicadas son aquellas que requieren intervenciones quirúrgicas más complejas: úlceras infectadas, quemaduras infectadas, abscesos complejos o de gran tamaño. Debe tenerse en cuenta que la INPB es un criterio de exclusión para los ensayos clínicos en infecciones de partes blandas, por lo que los nuevos antibióticos no se prueban en INPB, y la utilidad de esta clasificación en el estudio de las INPB es limitada. Una clasificación más útil de las infecciones de partes blandas diferencia entre necrosantes y no necrosantes. Es importante hacer esta distinción porque las INPB requieren tratamiento quirúrgico urgente. A su vez, las INPB pueden clasificarse según su localización anatómica (Gangrena de Fournier, Angina de Ludwig), la profundidad de la afectación (celulitis, fascitis o miositis necrosante) o según el microorganismo causal (Tipo 1, Tipo 2, por clostridios, por microorganismos acuáticos, por hongos).

### **I.3.a. Microbiología**

La primera clasificación de la fascitis necrosante en cuanto al organismo causal fue descrita por Giuliano en 1977 (20). Este autor diferenció dos tipos de cultivos en los pacientes con fascitis necrosante: el tipo 1, mayoritario, caracterizado por un crecimiento polimicrobiano y el tipo 2, caracterizado por el crecimiento de un estreptococo del grupo A (*S. pyogenes*) solo o acompañado de un estafilococo, que corresponde al crecimiento descrito por Brewer y Meleney en 1926 (5). Esta clasificación sigue siendo aceptada, aunque se ha ampliado para dar cabida a otros agentes causales. Se ha descrito un tipo 3 de INPB, que dependiendo del autor puede corresponder a las infecciones por *Clostridium* (21, 22) o a las infecciones por microorganismos acuáticos como *Vibrio* y *Aeromonas* (23). Asimismo, se ha

llegado a hablar de un tipo 4 de INPB, producido por hongos como *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor* (23).

#### Tipo 1, polimicrobianas.

Se trata del tipo más frecuente de INPB, suponiendo el 75 - 80% de todos los casos. Se caracterizan por un crecimiento mixto con gérmenes aerobios y anaerobios. El número medio de microorganismos aislado es 4,4 por cultivo (24). Las bacterias aisladas con mayor frecuencia son *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, y bacilos Gram negativos de la familia *Enterobacteriaceae* (*E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*) entre los aerobios. El anaerobio más frecuentemente aislado es *Bacteroides spp.*, seguido de *Peptostreptococcus spp.*.

Este tipo de infecciones se dan en pacientes con factores predisponentes como diabetes mellitus, obesidad, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal crónica, VIH y alcoholismo. Varias infecciones de tipo 1 reciben un nombre específico de acuerdo con su distribución anatómica. La gangrena de Fournier (3) es una INPB de tipo 1 que afecta al área perineal y genital, generalmente en pacientes varones. Esta infección puede tener su origen en patología colorrectal, genitourinaria o dermatológica, pero hasta en un 50% de los casos no se puede identificar una causa desencadenante.

Otro ejemplo de infección de tipo 1 es la angina de Ludwig (25), caracterizada por la infección polimicrobiana del espacio submandibular, que puede extenderse a través de los planos fasciales del cuello, dando lugar a una celulitis gangrenosa progresiva que puede comprometer la vía aérea y llegar a alcanzar el mediastino. Este cuadro, de extrema gravedad, también se conoce como fascitis necrosante cervical. El origen suele ser una infección

odontogénica, aunque también se han comunicado casos provocados por traumatismos, tumores intraorales, piercing de la lengua y otras infecciones parafaríngeas. Los agentes causales suelen ser anaerobios de la flora oral como *Fusobacterium spp.*, y *Peptostreptococcus spp.*, siendo frecuente que se aíslen menor número de especies que en otras localizaciones (2,2 de media) (25).

### Tipo 2, por Gram positivos

Originalmente, se pensaba que las INPB de tipo 2 estaban causadas exclusivamente por estreptococos  $\beta$  hemolíticos, pero actualmente se considera que tanto *Streptococcus pyogenes* como *Staphylococcus aureus* pueden ser agentes causales de las INPB tipo 2, pudiendo aparecer aislados o asociados en el cultivo. Hasta un 50% de los casos de INPB del tipo 2 pueden acompañarse de un síndrome de shock tóxico (26, 27). Estas infecciones suponen el 10 - 15% de las INPB, y suelen producirse en pacientes de cualquier edad sin factores predisponentes. Se consideran factores de riesgo para este tipo de infección los traumatismos (28, 29), el uso de drogas por vía parenteral (21, 30, 31), la cirugía (32), el parto (33), las quemaduras y probablemente el uso de AINEs (34, 35).

En los últimos 10 años se ha visto un incremento en la aparición de *S. aureus* resistente a meticilina (SARM) como agente causal de INPB aislado (36). El SARM adquirido en la comunidad que se asocia de manera significativa con la INPB es el clon USA300, que contiene una citotoxina específica. En algunas comunidades, este clon es responsable del 15% de las INPB (37).



### Por *Clostridium*

Algunos autores clasifican estas infecciones como INPB de tipo 3; son poco frecuentes y suponen menos del 5% de todas las infecciones necrosantes de partes blandas. Los *Clostridia* son bacterias ubicuas, Gram positivas, anaerobias y capaces de formar esporas, que suelen encontrarse en el suelo (38). No son anaerobios estrictos, pero necesitan ser inoculados en profundidad en los tejidos, donde una baja tensión de oxígeno les permite ser patogénicos. Este tipo de infecciones se suelen asociar a traumatismos como heridas penetrantes o lesiones por aplastamiento (con devascularización local) o a cirugías.

Con la mejora en los cuidados de las heridas y en las técnicas quirúrgicas, es más frecuente que el uso de drogas por vía parenteral sea el desencadenante (31).

También se ha comunicado la INPB por *Clostridium* tras cirugía intestinal, y asociada a complicaciones obstétricas como la retención de placenta y el aborto espontáneo.

*C. perfringens* es el agente causal más frecuente, y es responsable del 70 - 80 % de las infecciones por este tipo de microorganismos. Existen también cuadros espontáneos de mionecrosis por clostridios: en estos casos el agente causal suele ser *C. septicum* y se ha observado la asociación con una neoplasia digestiva o hematológica en más del 80% de los casos.

Las manifestaciones locales y sistémicas de la infección por *Clostridium* se deben a la acción de dos potentes toxinas: la toxina  $\alpha$  y la toxina  $\theta$ , que producen hemólisis, trombosis de la microcirculación y mionecrosis. La toxina

$\alpha$ , además, deprime la contractilidad cardíaca e induce la producción de citokinas, contribuyendo al colapso circulatorio que se observa en estos pacientes. Este tipo de infección se caracteriza por una progresión especialmente rápida, pudiendo llegar a avanzar 2 cm / hora.

#### Por microorganismos acuáticos

*Aeromonas spp* y *Vibrio vulnificus*, bacilos Gram negativos pertenecientes a la familia *Vibrionaceae*, son causas poco frecuentes aunque potencialmente letales de INPB (39). *Vibrio* es endémica en las aguas templadas costeras y el marisco crudo, mientras que *Aeromonas* se encuentra en agua dulce y estancada, suelo y madera. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir una INPB por estos agentes son aquellos con disfunción hepática, diabetes o inmunosupresión (40). El cuadro clínico es similar para ambos microorganismos: se trata de pacientes que se presentan con bullas hemorrágicas, sangrado subcutáneo, púrpura y necrosis, con un curso clínico fulminante y un antecedente de actividad acuática o de manejo de marisco (41, 42). Estas infecciones son altamente agresivas y resultan en una alta tasa de mortalidad y amputación (43).

#### Por hongos

Las INPB por hongos son altamente infrecuentes. Los géneros más comúnmente implicados en estas infecciones son *Rhizopus*, *Mucor* y *Rhizomucor*. La zygomycosis cutánea se asocia con traumatismos y quemaduras y tiene tasas de mortalidad de entre el 38% y el 80%. Los pacientes que desarrollan una INPB por hongos a partir de una lesión trivial

tienen frecuentemente una enfermedad subyacente que conlleva inmunosupresión. El tratamiento de estas infecciones se basa, además de en el desbridamiento quirúrgico agresivo (44) y la terapia antifúngica, en la eliminación de los factores predisponentes a la infección como la hiperglucemia, la acidosis metabólica, la administración de deferoxamina (45) y la neutropenia.

## **I.4. Presentación clínica**

La presentación clínica de la INPB es muy variable, especialmente en sus estadios iniciales. El cuadro establecido de INPB se caracteriza por una extensa destrucción tisular acompañada de sepsis; sin embargo, la clínica precoz de este tipo de infecciones puede ser altamente inespecífica, al verse afectados, en primer lugar, los planos profundos y presentar la piel suprayacente un aspecto normal. Esto hace que el diagnóstico precoz de la INPB sea difícil, exigiendo un alto grado de sospecha clínica.

### **I.4.a. Clínica local**

El dolor desproporcionado - en comparación con unos hallazgos exploratorios poco llamativos - es el síntoma más característico de la INPB (42, 46, 47), y debe hacer sospechar el diagnóstico (48-50). Este síntoma es prácticamente universal en los pacientes con INPB y sensibilidad conservada en el nivel afecto (51).

El edema, el eritema y el aumento de temperatura local de la región afecta son signos precoces de la INPB, aunque también son característicos de infecciones no necrosantes como la celulitis. Se consideran signos de alarma

los márgenes poco definidos, que el área de edema supere el área de eritema, la progresión rápida a pesar de tratamiento antibiótico y la presencia de afectación sistémica indicativa de sepsis (12, 52, 53).

La aparición de ampollas o bullas es propia de estadios más avanzados de la enfermedad y debe hacer pensar inmediatamente en el diagnóstico de INPB.

Las fases más avanzadas de la infección se caracterizan por la aparición de signos inequívocos de INPB, como la anestesia cutánea, la necrosis cutánea y la gangrena franca.

Diversos autores han identificado estadios en la progresión clínica de la INPB; la clasificación de Wong recoge los principales hallazgos exploratorios (v. **tabla 1** y **figuras 1 -3**).

**Tabla 1:** Características clínicas locales de la fascitis necrosante, de acuerdo con su progresión en los estadios clínicos definidos por Wong et al (53).

Estadio 1 (precoz)	Estadio 2 (intermedio)	Estadio 3 (tardío)
Dolor (supera el área de afectación aparente)	Ampollas o bullas (contenido seroso)	Ampollas o bullas (contenido hemorrágico)
Eritema	Fluctuación	Crepitación
Tumefacción	Induración	Necrosis cutánea
Aumento de la temperatura local		Discoloración
		Gangrena franca



**Figura 1:** Cuadro de eritema intenso y edema en miembro inferior. Se puede apreciar la formación de flictenas. El diagnóstico diferencial se ha de plantear con la celulitis.



**Figura 2:** Cuadro de INPB más avanzado, con discoloración de la piel de muslo y pierna. En la exploración física se objetivaron zonas de anestesia cutánea.





**Figuras 3, A y B:** Dos imágenes que ilustran los cambios cutáneos tardíos característicos de la INPB, con la aparición de zona de necrosis franca. (A: Dra. C. Iglesias Urraca)

#### **I.4.b. Clínica sistémica**

La descripción habitual de las INPB en la literatura subraya la presencia de manifestaciones sistémicas como fiebre alta, hipotensión, postración y fallo multiorgánico (22, 52, 53). Éstas son especialmente frecuentes en las infecciones por *Streptococcus* del grupo A, dentro del cuadro conocido como síndrome del shock tóxico estreptocócico (54, 55).

Es cierto que estas manifestaciones están presentes en muchos pacientes con INPB y que la asociación de una clínica sistémica prominente con una infección de partes blandas debe hacer sospechar el diagnóstico de INPB. Sin embargo, actualmente se reconoce que la clínica sistémica puede ser anodina en estadios iniciales de la INPB.

En una revisión de 89 casos consecutivos, Wong et al. (48) observaron que únicamente el 53% de los pacientes tenía fiebre a su llegada al Servicio de Urgencias, y tan sólo el 18% presentaba hipotensión.

En otros estudios, con más de cien casos, la presencia de fiebre ha variado entre el 31% (56) y el 70% (50).

Parece claro que la fiebre no es un hallazgo universal en los pacientes con INPB; esto es especialmente cierto en pacientes con compromiso inmunitario de algún tipo, como los diabéticos.

#### **I.4.c. Curso clínico**

Se debe tener en cuenta que el curso clínico de las INPB tampoco es uniforme, habiéndose descrito variantes hiperagudas y subagudas.

La forma hiperaguda se caracteriza por un curso clínico fulminante, con una extensa destrucción tisular, septicemia, y fallo multiorgánico en las 24 horas siguientes al evento desencadenante. Los gérmenes de la familia *Vibrionaceae* son agentes causales frecuentes de este tipo de INPB. Estos microorganismos suelen crecer en aguas templadas (sureste asiático, Sudamérica, México) aunque se han comunicado casos en climas más fríos (Nueva Inglaterra, Bélgica, Escandinavia).

Los pacientes suelen tener más de 50 años y alguna comorbilidad, destacando la enfermedad hepática crónica y la diabetes mellitus. Puesto que la enfermedad se desarrolla en muy poco tiempo, no suelen apreciarse cambios cutáneos significativos, y sólo llega a apreciarse la extensión de la enfermedad durante la cirugía. El cuadro clínico viene marcado por el shock y el fallo multiorgánico precoz, lo que exige un abordaje quirúrgico precoz y agresivo, con un bajo umbral para la amputación. Sin estas medidas, la mortalidad de la variante hiperaguda de la INPB se aproxima al 100% (41, 57).

Se ha descrito una variante subaguda (58), con un curso más insidioso. El cuadro se caracteriza por una infección de partes blandas de semanas o meses de evolución, seguida de un deterioro brusco, que, de no ser tratado precozmente, se asocia con una alta mortalidad.



#### **I.4.d. Localización**

Las localizaciones de INPB comunicadas varían entre los diferentes estudios.

La localización periférica (en extremidades (48, 59)) es la más frecuente, seguida de la afectación perineal (3, 60). El tronco (61) y la cabeza y cuello (52, 62, 63) se afectan con menor frecuencia.

#### **I.4.e. Puerta de entrada**

La puerta de entrada de la INPB no tiene por qué ser conspicua y en muchos casos no llega a conocerse (hasta en un 50% de los pacientes (48)).

Se han descrito numerosos factores desencadenantes como úlceras, heridas, quemaduras, sitios de inyección (30), abscesos perirrectales, vísceras perforadas (64), hernias inguinales (65), diverticulosis (66), cirugía (32), procedimientos ginecológicos u obstétricos (33) y procedimientos estéticos como la liposucción (67).

### **I.5. Factores de riesgo**

Se han descrito numerosos factores de riesgo para desarrollar una INPB. Cabe destacar que la edad avanzada (mayor de 60 años) y la diabetes mellitus son los factores de riesgo más frecuentemente comunicados (48, 68, 69). Otros factores de riesgo relevantes son el uso de drogas por vía parenteral (21, 30, 31), la enfermedad arterial periférica (48) y la malnutrición (70).

Existen diversos estudios que plantean el consumo de AINE como posible factor de riesgo para el desarrollo de INPB, sin llegar a resultados concluyentes (27, 34), que aclaren si la asociación se debe al efecto inmunomodulador de los AINE o es atribuible a que los pacientes con INPB toman estos fármacos para disminuir el dolor y la fiebre.

Un estudio retrospectivo en 163 pacientes con INPB (50) encontró que el 58% eran fumadores; a pesar de esto, el tabaquismo no se suele incluir entre los factores de riesgo de esta patología.

De forma llamativa, se ha descrito que un traumatismo cerrado muscular es un factor de riesgo para la INPB por *Streptococcus* del grupo A (28, 29), si bien este antecedente no se suele evaluar en los estudios dedicados a las INPB.

En la edad pediátrica se han descrito dos factores de riesgo principales para el desarrollo de INPB: la infección por *Varicella* (11, 70, 71) y la malnutrición (70).

## **I.6. Diagnóstico**

El diagnóstico de INPB es clínico, apoyado por hallazgos intraoperatorios específicos y soportado, posteriormente, por el análisis histológico de las muestras obtenidas durante la cirugía (48, 56, 61).

El diagnóstico es sencillo cuando el paciente presenta cambios cutáneos compatibles con necrosis; sin embargo, el clínico puede encontrarse con la

difícil tarea de diferenciar una INPB de una infección no necrosante en ausencia de los signos patognomónicos.

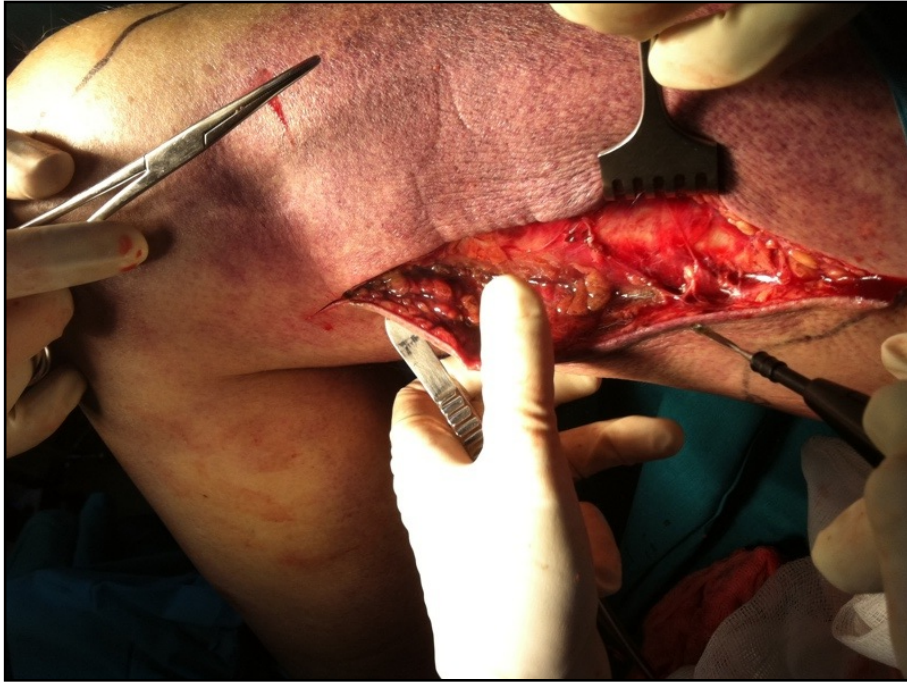
En estas situaciones cobran importancia las pruebas complementarias, como los estudios de imagen y las pruebas de laboratorio.

### **I.6.a. Hallazgos intraoperatorios**

Los hallazgos intraoperatorios característicos de INPB son:

1. presencia de fascia grisácea necrótica,
2. falta de resistencia de la fascia superficial a la disección roma,
3. ausencia de sangrado de la fascia superficial durante la disección,
4. presencia de pus acuoso maloliente (“en agua de lavar platos”) (53).

La presencia de estos signos se considera suficiente para el diagnóstico de INPB. **(v. figura 4)**



**Figura 4:** Imagen intraoperatoria correspondiente a la exploración quirúrgica de un paciente con sospecha de INPB. Los hallazgos de una fascia superficial desvitalizada, que no sangró durante la incisión y la falta de resistencia a la disección roma, llevaron a confirmar el diagnóstico de sospecha.

### **I.6.b. Anatomía Patológica**

Los criterios histológicos para el diagnóstico de fascitis necrosante han sido descritos (72) y se considera que son fiables incluso para el diagnóstico de los casos más precoces.

El rendimiento de estos estudios se ve condicionado por la calidad de las muestras, que deben ser amplias y preferiblemente de las zonas marginales.

Los criterios que se consideran diagnósticos de fascitis necrosante son:

1. necrosis de la fascia superficial,
2. infiltración por polimorfonucleares de la fascia y la dermis,
3. presencia de trombos fibrinosos en las arterias y venas que atraviesan la fascia,
4. angéitis con necrosis de las paredes arteriales y venosas,
5. presencia de microorganismos en la fascia y dermis desestructuradas,
6. ausencia de afectación muscular.

El diagnóstico anatomopatológico cobra especial relevancia en los casos con hallazgos intraoperatorios dudosos o en estadios precoces. Se ha propuesto el uso de biopsias inmediatas, realizadas a pie de cama y bajo anestesia local, para confirmar el diagnóstico de fascitis necrosante en pacientes con clínica compatible. Esta estrategia ha demostrado ser fiable en el diagnóstico de las INPB y comportar una reducción en la mortalidad en varios estudios (72-74).

Se debe tener en cuenta que la principal limitación de este abordaje es la necesidad de que la muestra sea evaluada inmediatamente por un patólogo familiarizado con las INPB, puesto que la ventaja en la supervivencia se debe a la precocidad del desbridamiento quirúrgico. Una alternativa a este enfoque diagnóstico, si no se dispone de los recursos necesarios para llevarlo

a cabo, sería la exploración quirúrgica precoz de todos los pacientes con sospecha clínica de INPB (75).

### **I.6.c. Estudios de imagen**

Se ha estudiado ampliamente el papel de la radiografía convencional, la ecografía de partes blandas, la tomografía computerizada y la resonancia magnética en el diagnóstico y manejo de las INPB. Actualmente hay consenso en que la realización de una prueba de imagen no debe retrasar el tratamiento quirúrgico si hay una elevada sospecha diagnóstica (76).

La radiografía convencional ha sido empleada con frecuencia para el diagnóstico de las INPB, aunque sólo es útil si demuestra la presencia de gas en los tejidos blandos. Este fenómeno se da en aproximadamente un tercio de los pacientes (61, 77), por lo que una radiografía normal no es suficiente para descartar el diagnóstico, siendo aconsejable recurrir a otras técnicas de imagen.

Se ha comunicado el uso de la ecografía de partes blandas en el diagnóstico precoz de las INPB (78), aunque no se dispone de datos de sensibilidad, especificidad ni valores predictivos. Los signos que se consideran sugestivos de INPB son: engrosamiento, distorsión de la fascia profunda y colecciones de líquido a ese nivel (53).

La tomografía computerizada (TC) es una técnica ampliamente utilizada y estudiada para el diagnóstico de las INPB (ver **figuras 5 y 6**). Se considera que se debe realizar con contraste intravenoso salvo que exista una contraindicación específica (79). Los hallazgos descritos como indicativos de

INPB son el engrosamiento asimétrico de la fascia profunda y la presencia de gas y de colecciones líquidas en los planos tisulares, si bien ninguno de estos signos se encontró de forma constante en los pacientes diagnosticados de INPB (53, 79, 80).

Recientemente se ha estudiado la utilidad de los nuevos escáneres de TC helicoidal 16 y 64 cortes en el manejo de los pacientes con sospecha de INPB (81). Se han definido como signos indicativos de INPB:

1. la presencia de áreas asimétricas y difusas de isquemia e inflamación en las partes blandas,
2. la necrosis muscular,
3. la presencia de gas en los planos tisulares,
4. la presencia de colecciones líquidas en los planos tisulares.

Se encontró que la TC helicoidal, tomando como diagnóstico de INPB la presencia de hallazgos indicativos - con o sin gas - en los planos tisulares, tuvo una sensibilidad de 100%, una especificidad de 81%, un valor predictivo positivo de 76% y un valor predictivo negativo de 100%, por lo que se considera que con la tecnología disponible actualmente, la TC es una técnica excelente para excluir el diagnóstico de INPB (81).

Adicionalmente, se ha descrito una puntuación diagnóstica basada en los hallazgos de la TC, de dudosa utilidad clínica (82), y se ha propuesto el uso de esta técnica para planificar la cirugía (cuando se afecta la órbita) (63, 83)

y controlar el posoperatorio (con afectación cervical y riesgo de mediastinitis necrosante) (79).

El uso de la resonancia magnética (RM) en el diagnóstico de la INPB es controvertido. Diversos autores defienden que la RM con gadolinio es capaz de diferenciar las infecciones necrosantes de partes blandas de las no necrosantes.

Se han descrito los siguientes hallazgos en RM como indicativos de INPB:

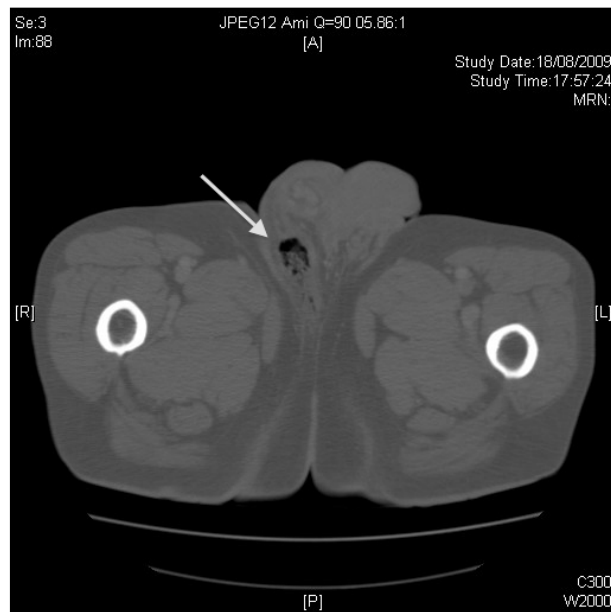
1. el engrosamiento de la fascia profunda,
2. las colecciones líquidas en la fascia profunda
3. y una señal hiperintensa en los músculos con secuencia T2 (53).

Es reseñable que tanto la captación como la ausencia de captación de gadolinio por la fascia han sido consideradas sospechosas de INPB (84, 85).

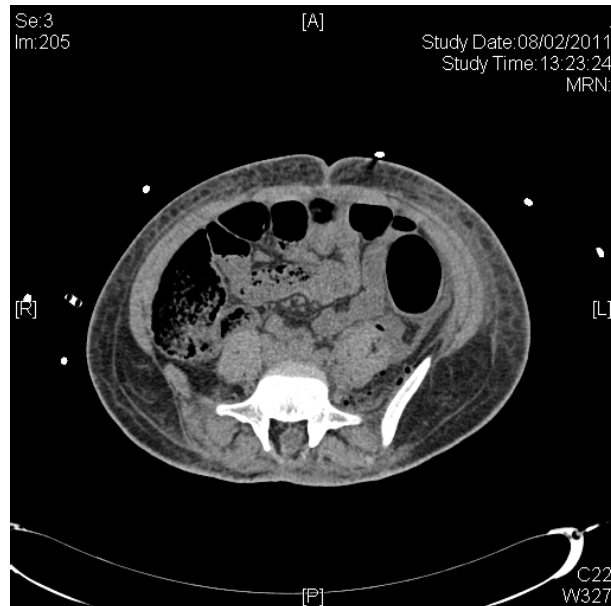
Se considera que la RM tiende a sobreestimar la afectación de la fascia profunda, por lo que su principal utilidad es la de excluir el diagnóstico de INPB (85).

Hay autores que no la consideran fiable (86) y que recuerdan que el paciente con INPB suele estar inestable, lo que desaconseja llevar a cabo un estudio tan prolongado como la RM (que puede, por ende, resultar no satisfactorio) (52, 86).





**Figura 5:** Imagen de TC de un paciente con INPB de localización perineal. Se puede apreciar la presencia de gas en planos profundos.



**Figura 6:** Imagen de TC abdominal postoperatoria de un paciente con INPB de localización perineal. Ante los signos de extensión retroperitoneal, se decidió la reintervención del paciente, confirmándose la extensión retroperitoneal en la exploración quirúrgica.

#### **I.6.d. Pruebas de laboratorio**

El análisis de los cambios en el perfil analítico de los pacientes con INPB es un área de desarrollo relativamente reciente. Wall fue el primero en proponer el uso de las pruebas de laboratorio para tratar de diferenciar a los pacientes con INPB de aquellos con una infección no necrosante: inicialmente tomó en cuenta dos parámetros para el diagnóstico de INPB - leucocitosis por encima de 15.400 / $\mu$ l, y natremia por debajo de 135 mmol/l (87) -, y, casi inmediatamente, incluyó el nitrógeno ureico en sangre (BUN > 15 mg/dl) (77), siempre a partir de un análisis retrospectivo y sin llegar a proponer un algoritmo o una guía para el clínico.

Partiendo de la hipótesis de que el perfil analítico podría ayudar a diferenciar qué pacientes tienen una INPB, Wong et al. (88) compararon de forma retrospectiva los valores analíticos de 145 pacientes con INPB y 309 pacientes con celulitis grave y seleccionaron seis variables de uso habitual - hemoglobina, recuento leucocitario, proteína C reactiva, sodio sérico, glucosa sérica y creatinina sérica - que permitirían detectar qué pacientes con clínica de infección de partes blandas tienen una INPB (**Tabla 2**).

Los autores desarrollaron un score diagnóstico, denominado LRINEC, y propusieron un algoritmo de manejo de los pacientes con sospecha de INPB; una puntuación de 6 ó mayor se considera sospechosa de INPB, y una puntuación de 8 ó mayor se considera altamente indicativa de INPB. Este modelo no ha sido validado de manera prospectiva y ha sido cuestionado por dos estudios posteriores.

El trabajo de Holland (89) prueba el score diagnóstico de forma retrospectiva en 28 pacientes (10 casos confirmados de INPB). Este autor encuentra una

sensibilidad de 80%, una especificidad de 67%, un valor predictivo positivo de 57%, y un valor predictivo negativo de 86% para un valor de corte de LRINEC de 6. Describe tres debilidades de la puntuación LRINEC: el pequeño número de pacientes utilizado para desarrollar el modelo, la sobrevaloración de la proteína C reactiva (aduce que no es específica para la infección) y el hecho de que las alteraciones bioquímicas incluidas en la puntuación puedan ocurrir también en enfermedades crónicas (de nuevo, se trata de una cuestión de baja especificidad).

**Tabla 2:** Puntuación LRINEC (88)

Variable	Valores	Puntuación
<b>Proteína C Reactiva, mg/l</b>	<150	0
	≥150	4
<b>Leucocitos, /μl</b>	< 15.000	0
	15.000 - 25.000	1
	> 25.000	2
<b>Hemoglobina, g/dl</b>	>13,5	0
	11 - 13,5	1
	<11	2
<b>Sodio, mmol/l</b>	≥135	0
	<135	2
<b>Creatinina, mg/dl</b>	≤1,59	0
	>1,59	2
<b>Glucosa mg/dl</b>	≤180	0
	>180	1

La puntuación máxima es 13. Una puntuación ≥ 6 debe hacer sospechar una INPB. Una puntuación ≥ 8 se considera altamente predictiva de INPB.

El estudio de Su et al. (90) valoró la utilidad de LRINEC en el diagnóstico y pronóstico de las INPB. Identificó 209 pacientes con INPB, tomando la codificación al alta según la CIE-9 como criterio de inclusión y encontró que 109 pacientes tenían una puntuación menor de 6 y los 100 restantes una puntuación mayor o igual que 6.

El grupo con LRINEC indicativo de INPB tuvo una mortalidad significativamente superior comparada con el grupo con puntuación menor de 6 (21 % frente a 12 %) y mayor número de amputaciones (36% frente a 17,4%).

Por otro lado, se ha propuesto utilizar la monitorización de oxígeno tisular para establecer el diagnóstico de INPB (91). Se llevó a cabo un estudio prospectivo, observacional, en el que se midió la saturación tisular de oxígeno mediante espectroscopia de infrarrojo cercano en los miembros inferiores de 234 pacientes con sospecha de INPB de un miembro inferior (se confirmaron 19 casos).

Los autores encontraron que un punto de corte de saturación tisular de oxígeno de menos de 70% tenía una sensibilidad de 100% y una especificidad de 97% en el diagnóstico de INPB.

La principal limitación de este estudio radica en las características de la muestra, ya que se excluyeron los pacientes con insuficiencia venosa crónica, enfermedad vascular periférica, shock e hipoxia sistémica.

A pesar de este hecho, esta técnica puede tener utilidad en pacientes previamente sanos, sin comorbilidades, en los que se sospecha una INPB.

## **I.7. Tratamiento**

El tratamiento inicial de las INPB se basa en cuatro principios básicos: la reanimación adecuada con reposición de fluidos y corrección de los trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base, la instauración de un tratamiento antibiótico intravenoso empírico que proporcione una cobertura adecuada, el desbridamiento quirúrgico, precoz y agresivo, y el tratamiento de soporte frente a la disfunción y el fallo orgánico.

Todas estas medidas han de ser tomadas de forma precoz y simultánea; no obstante, el aspecto más relevante del tratamiento de las INPB es el desbridamiento quirúrgico de todos los tejidos desvitalizados e infectados. La cirugía es el principal determinante del pronóstico del paciente; se ha observado un aumento drástico de la mortalidad tanto con el desbridamiento insuficiente (22) como con el retraso en el tratamiento quirúrgico (48). No se debe posponer la cirugía en un paciente inestable con la idea de conseguir la estabilidad hemodinámica: la corrección del estado séptico no tendrá lugar hasta que se realice el desbridamiento quirúrgico.

### **I.7.a. Reanimación hidroelectrolítica**

La reanimación del paciente se debe iniciar en cuanto se sospecha el diagnóstico de INPB. El principal objetivo de esta reanimación es la restauración del volumen intravascular, que está deplecionado en estos pacientes, con el fin de mantener una perfusión adecuada de los órganos y tejidos, reduciendo el riesgo de disfunción y fallo orgánico. Por otro lado, la reposición de fluidos es una parte indispensable de la preparación para la

cirugía, en la que previsiblemente habrá hemorragia y pérdida de fluidos a través de las heridas abiertas.

Los cristaloides son el tratamiento de elección y se suele recurrir al suero de Ringer lactado, dado que estos pacientes suelen presentar acidemia. Los coloides pueden tener indicación en pacientes malnutridos, con enfermedad hepática o en aquellos que no tienen una respuesta satisfactoria a grandes volúmenes de cristaloides.

El uso de hemoderivados - concentrados de hematíes, complejos protrombínicos, plasma fresco, plaquetas - está justificado si el paciente presenta anemia, coagulopatía o trombocitopenia. Se debe tener en cuenta que la cirugía de desbridamiento se asocia con pérdidas sanguíneas, por lo que, dentro de la valoración inicial del paciente se debe incluir la petición de pruebas cruzadas.

Los trastornos electrolíticos más frecuentes en los pacientes con INPB son la hiponatremia leve y la hipocalcemia. La hiponatremia suele corregirse con la administración de solución de Ringer lactado (o alternativamente, de suero salino al 0,9%) mientras que la hipocalcemia puede tratarse con gluconato de calcio. A la hora de valorar la calcemia, se debe tener en cuenta que los pacientes pueden tener niveles disminuidos de albúmina sérica, por lo que se debe utilizar el calcio iónico para guiar el tratamiento.

La hiperglucemia es otra alteración frecuente en los pacientes con INPB, y debe manejarse con la administración de insulina.

La respuesta a la reposición de fluidos debe monitorizarse con las constantes vitales y la diuresis valoradas de forma horaria, y con la medición continua

de la presión arterial y de la presión venosa central (esta última en pacientes en shock, o con patología cardíaca o pulmonar de base).

### **I.7.b. Antibioticoterapia**

La antibioticoterapia empírica con una cobertura adecuada y por vía intravenosa es un componente esencial del manejo terapéutico de los pacientes con INPB, y debe iniciarse de forma precoz cuando se plantea la sospecha diagnóstica. Se debe tener en cuenta que los antibióticos no penetran en el tejido necrótico, por lo que no sustituyen al desbridamiento quirúrgico agresivo, que deberá iniciarse inmediatamente.

Se debe escoger una pauta antibiótica empírica que cubra todos los posibles agentes causales, teniendo en cuenta los antecedentes, la presentación clínica y la gravedad del paciente y las características epidemiológicas de la comunidad (especialmente, la frecuencia de aparición de SARM).

La antibioticoterapia empírica incluirá fármacos activos contra Gram positivos y *Clostridium* (Penicilina G a altas dosis o ampicilina (38, 92); vancomicina y clindamicina o linezolid en alérgicos a betalactámicos), anaerobios (clindamicina o metronidazol), Gram negativos (añadiendo un aminoglucósido o una fluorquinolona) (52, 93). De forma alternativa, se puede sustituir la penicilina o ampicilina por piperacilina-tazobactam o un carbapenem para conseguir la cobertura de los gérmenes Gram negativos (94).

Ante un cuadro con marcada hipotensión, coagulopatía, y fallo orgánico, que sugiera la aparición de un shock tóxico estreptocócico, se debe añadir a la

pauta antibiótica un fármaco que inhiba la producción de exotoxinas: clindamicina (26, 95) o linezolid (52).

Si el cuadro es sugestivo de una infección por *Vibrio* o *Aeromonas*, con antecedente de exposición al agua o a fauna marina, y con una extensión fulminante de la afectación de partes blandas, la pauta antibiótica deberá incluir doxiciclina a altas dosis (1 g cada 12 horas) (39, 52).

En pacientes en los que sospeche el diagnóstico de zygomycosis, se instaurará el tratamiento con anfotericina B por vía intravenosa, preferentemente en su formulación liposomal (44, 93). Una opción a este tratamiento podría ser el posaconazol, por vía oral, útil para desescalar el tratamiento si ha habido respuesta a la anfotericina o como fármaco de rescate si ésta no se tolera (96).

Si la frecuencia de SARM es alta en la comunidad, o la infección es de origen nosocomial, se deberá añadir vancomicina al tratamiento empírico (36). La clindamicina y el linezolid son opciones a la vancomicina en esta situación (52, 93). Cabe destacar que, junto con el aumento de aislamientos de SARM procedentes de la comunidad, se está observando un aumento en las concentraciones mínimas inhibitorias de la vancomicina para estos microorganismos, con un aumento concomitante de la tasa de fracaso del tratamiento antibiótico (37, 97).

Se debe tener en cuenta que aquellos pacientes con insuficiencia renal o hepática precisarán ajustes en la dosificación de determinados antibióticos (vancomicina, piperacilina/tazobactam, etc.). Como en el resto de infecciones, el tratamiento inicial se modificará en función de los resultados



del cultivo y antibiograma de las muestras obtenidas durante el desbridamiento urgente.

### **I.7.c. Desbridamiento quirúrgico**

El desbridamiento quirúrgico agresivo y precoz es la base del tratamiento de las INPB (22, 48, 52, 76, 98). La sola sospecha de INPB justifica la exploración quirúrgica: se debe realizar una incisión en el área inflamada y dolorosa, llegando hasta la fascia. Los hallazgos de una fascia superficial de color grisáceo, que no ofrece resistencia a la disección y la presencia de un exudado maloliente son diagnósticas de INPB. Se debe revisar, asimismo, la fascia muscular, y, tras llevar a cabo una fasciotomía, independientemente del aspecto de la fascia, los músculos subyacentes, en busca de tejido desvitalizado.

La escisión debe abarcar todo el tejido necrótico (tanto fascia como músculo), así como los tejidos suprayacentes (tejido celular subcutáneo y piel), evitando dejar puentes cutáneos o colgajos (**Figura 7**). El límite de la extirpación será el tejido sano, sangrante y con un aspecto normal (73).

El cierre de las heridas no se llevará a cabo en la primera intervención en ninguna circunstancia (76). Se deben cubrir las zonas cruentas con compresas empapadas en suero salino, clorhexidina o solución de Dakin y un vendaje.

Puesto que el pronóstico vital del paciente depende principalmente de que el desbridamiento sea completo, puede ser necesario recurrir a la amputación del miembro si éste no es viable o no se espera que sea funcional tras el

desbridamiento o para conseguir controlar una infección extensiva. Las tasas de amputación varían entre las series - se estima en un 20% (59) -, pero se han comunicado frecuencias superiores al 25% en infecciones de extremidades (90, 99).

En el caso de las INPB con afectación perineal (Gangrena de Fournier) el desbridamiento abarca toda la piel perineal y el escroto, siendo infrecuente la necesidad de recurrir a la orquiectomía (60). En estos casos puede plantearse llevar a cabo una colostomía de descarga para facilitar los cuidados locales y la higiene de las heridas.

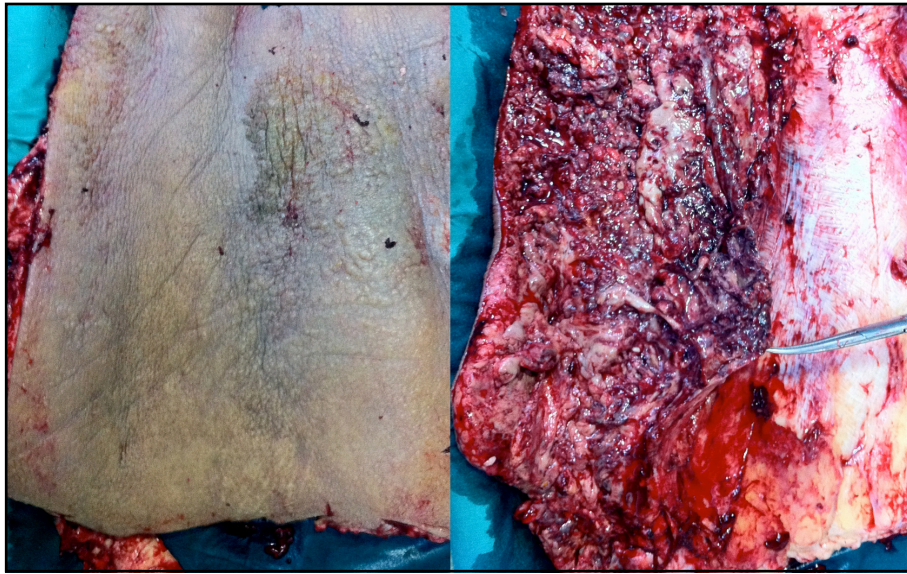
El estado hemodinámico del paciente debe mejorar tras el desbridamiento quirúrgico completo.

Tras la cirugía urgente, se debe reexplorar al paciente en un plazo máximo de 24 horas, con el fin de detectar la posible aparición de zonas con tejido necrótico.

De confirmarse la progresión de la infección, el paciente debe ser llevado a quirófano para realizar un nuevo desbridamiento.

La reevaluación de la zona intervenida debe adelantarse si la situación clínica del paciente comienza a empeorar durante el posoperatorio (52).

A pesar de que el objetivo de la cirugía primaria es la escisión completa del tejido afectado, es frecuente que se deba reintervenir a los pacientes varias veces en un mismo ingreso (18).



**Figura 7:** Pieza de resección correspondiente a toda la circunferencia de una pierna afectada, que ilustra la extensión de un desbridamiento agresivo. Se muestran la cara externa y la interna de la misma pieza. Destaca el aspecto poco llamativo de la piel, pudiéndose identificar únicamente signos de linfedema crónico. En la cara interna de la pieza de resección se puede observar una zona de fascia indemne - a la derecha de la imagen, correspondiente a la zona suprayacente al tríceps sural - y una extensa zona de necrosis, en la que no es posible identificar fascia. En la exploración física se objetivó crepitación, y en la exploración quirúrgica urgente se observó el drenaje de abundante material purulento y la pérdida de integridad de la fascia superficial.

#### **I.7.d. Soporte vital**

La INPB se acompaña de una grave afectación de la homeostasis del organismo, por lo que el manejo de estos pacientes se debe llevar a cabo en Unidades de Cuidados Críticos (16), con una estrecha monitorización del estado fisiológico del paciente y un tratamiento médico intensivo (22, 52).

La inestabilidad hemodinámica es la principal alteración orgánica en los pacientes con INPB. Se debe monitorizar de forma continua la PA, la diuresis y la PVC, y recurrir al uso de drogas vasoactivas (norepinefrina, arginina-vasopresina, dobutamina) en infusión continua si la repleción de volumen no consigue mantener una PAM > 60 mmHg, para garantizar una perfusión adecuada de los órganos del paciente (52).

Tanto la indicación de soporte ventilatorio como de terapia sustitutiva renal dependerán del curso clínico del paciente; en este sentido, el manejo no difiere del de un cuadro séptico de otra causa.

El soporte nutricional es extremadamente importante en estos pacientes. Se calcula que los requerimientos energéticos de los pacientes con INPB corresponden al 125% de sus requerimientos basales (100).

Si el paciente está en situación de alimentarse por vía oral, esta será la vía preferida para la nutrición. Si el paciente está intubado, o no es capaz de conseguir una ingesta adecuada por vía oral, se prefiere una nutrición enteral continua a través de una sonda nasogástrica frente a la nutrición parenteral, aunque sería recomendable con nutrición parenteral complementaria (101). Se tendrá en cuenta el aumento de los requerimientos proteicos como consecuencia de las cirugías y las heridas abiertas, así como la necesidad de aportar suplementos de vitaminas y oligoelementos (52).

La rehabilitación del paciente deberá iniciarse en cuanto el paciente esté estable: esto redundará en un menor número de complicaciones pulmonares y menor desacondicionamiento (52).

### **I.7.e. Tratamientos adicionales**

Se han estudiado diversos tratamientos adicionales en la INPB. La mayoría de los estudios son comunicaciones de un caso, o de series pequeñas de casos. Se ha utilizado la plasmaféresis en un caso (102) (con éxito) y la proteína C activada en otro (103) (drotecogin- $\alpha$ , actualmente retirada) también con éxito.

Dentro de estas terapias, dos han conseguido destacar por el número de trabajos dedicados a ellas: la inmunoglobulina humana intravenosa (IGIV) y la terapia con oxígeno hiperbárico (OHB).

El uso de la IGIV en la INPB ha sido defendido por varios autores. El razonamiento es que la IGIV proporciona anticuerpos capaces de neutralizar las exotoxinas estreptocócicas, reduciendo la necrosis inducida por toxinas; por otro lado, la IGIV podría tener cierto efecto sobre las citokinas circulantes, ayudando a controlar la respuesta inflamatoria sistémica.

De la literatura se desprende que el principal beneficio de esta terapia se obtendría en el tratamiento del síndrome del shock tóxico estreptocócico (STE).

El trabajo retrospectivo de Kaul (104) demostró un aumento en la supervivencia de pacientes con STE tratados con IGIV; este estudio está limitado porque incluye pacientes que no tenían infección de partes blandas y porque no aclara como se utilizó la clindamicina en el grupo estudiado.

El estudio de Norrby-Teglund (105) relata una serie de 7 casos de "infección grave de partes blandas" tratados con IGIV y en los que el manejo quirúrgico

fue conservador; la supervivencia comunicada fue del 100%, lo que hace altamente improbable que se trataran de verdaderos casos de INPB.

El trabajo de Darenberg (55) - un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, en pacientes con STE, con o sin infección de partes blandas - fue detenido por bajo reclutamiento sin haber alcanzado una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes tratados con IGIV y los tratados con placebo.

Se puede concluir que todavía no se ha demostrado la utilidad de la IGIV en la INPB, siendo necesarios estudios que valoren el posible beneficio sobre la supervivencia en pacientes con diagnóstico probado de INPB.

La terapia con oxígeno hiperbárico (OHB) ha sido utilizada en pacientes con INPB y continúa siendo un método de tratamiento controvertido. Las publicaciones dedicadas a la utilidad de la terapia con OHB hasta la fecha son retrospectivas y se ven limitadas porque en la mayor parte de los centros en los que se utiliza la terapia con OHB, ésta se aplica a todos los pacientes, por lo que no se pueden valorar controles del mismo centro. Existen tanto trabajos que describen resultados favorables (106 - 108) como estudios que no encuentran diferencia en la mortalidad de grupos tratados con y sin OHB (109, 110), e incluso una publicación que encuentra mayor mortalidad en los pacientes tratados con OHB (111).

En abril de 2012, Soh et al. (112) publicaron un estudio retrospectivo multicéntrico en el que valoraron el efecto del OHB sobre la mortalidad, la tasa de complicaciones, la estancia hospitalaria y el coste del tratamiento de los pacientes con INPB. Se incluyeron 45.913 pacientes en el estudio, de los que 405 recibieron OHB y todos los datos fueron extraídos de una base de

datos nacional norteamericana. Este trabajo encontró que la terapia con OHB se asoció con una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad, así como un aumento en el coste del tratamiento y en la estancia media.

Entre las limitaciones de este estudio, destaca que la selección e inclusión de los pacientes se hizo basándose únicamente en los códigos de la CIE-9, sin recurrir a otros criterios de inclusión más clínicos. Asimismo, las complicaciones, procedimientos y desenlace clínico se valoraron únicamente a partir de las bases de datos de codificación, sin tener acceso a las historias clínicas de los pacientes. El estudio pretende además estratificar por factores de confusión (siempre basándose en los códigos introducidos en una base de datos anónima) pero no incluye ningún criterio de isogravedad, que permita evaluar si los pacientes que recibieron terapia con OHB diferían clínicamente de los que no la recibieron.

Este estudio tampoco aclara si los pacientes incluidos requirieron soporte ventilatorio o vasoactivo, ni si se utilizó OHB en pacientes con ventilación mecánica o hemodinámicamente inestables. Esta última limitación es especialmente relevante, puesto que el estado crítico de un paciente es uno de los principales factores limitantes a la hora de plantear una terapia que impide el acceso inmediato del personal sanitario al paciente en caso de emergencia (desaturación, extubación, fallo circulatorio).

Por estas razones, son aún necesarios estudios clínicos controlados y adecuados desde el punto de vista metodológico para evaluar la utilidad del OHB.

### **I.7.f. Cuidados de la herida**

Una vez se ha completado el desbridamiento quirúrgico, el cuidado local de las heridas puede hacerse fuera del quirófano, con una analgesia adecuada (frecuentemente aplicando un protocolo de sedoanalgesia análogo al utilizado en los pacientes quemados).

El cuidado de la herida consiste en la retirada del vendaje y los apósitos, lavado con abundante suero y clorhexidina y colocación de compresas empapadas en suero salino o en una mezcla de suero salino y clorhexidina jabonosa.

La terapia antimicrobiana tópica no es una alternativa válida al desbridamiento quirúrgico y tiene su principal utilidad en el cuidado de los injertos de piel de espesor parcial (113).

El objetivo de los cuidados locales de la herida es obtener un lecho sin infección activa, libre de esfacelos y con un tejido de granulación adecuado. Se ha descrito el uso de la terapia de vacío (VAC) para conseguir acelerar este proceso una vez la infección se ha resuelto (114, 115).

Una vez estabilizada la herida - y el paciente -, el tratamiento reparador puede consistir en la cobertura de injertos de piel de espesor parcial en la mayor parte de los casos. En el caso de heridas más complejas se puede plantear la utilización de una matriz dérmica acelular, con el fin de mejorar la apariencia del área reconstruida (116-118).

Cuando el defecto resultante del desbridamiento quirúrgico conlleva la exposición de tejidos nobles (estructuras vasculonerviosas o tendinosas),



hecho que se suele producir cuando la zona afectada es la parte distal de una extremidad, se debe plantear la cobertura con transferencia de tejido autólogo; generalmente se recurre a colgajos microquirúrgicos, puesto que la extensión del desbridamiento suele impedir la utilización de colgajos locales o regionales.

En el caso de las heridas perineales con exposición testicular, si el defecto es de pequeño tamaño, se puede llevar a cabo un cierre primario diferido, recolocando los testículos en la bolsa escrotal.

Si el tamaño del defecto no permite llevar a cabo un cierre directo, no se debe buscar el cierre por segunda intención (60). Clásicamente, se ha utilizado la cobertura con injerto de piel de espesor mallado, que, en combinación con una orquidopexia, puede conseguir resultados satisfactorios desde el punto de vista estético y funcional (119, 120). Asimismo, se ha descrito la utilización de colgajos musculocutáneos y fasciocutáneos del muslo y del abdomen para conseguir el cierre de las heridas perineales tras una gangrena de Fournier (121-124).

Dada la complejidad de los cuidados y la frecuente necesidad de recurrir a tratamientos quirúrgicos reconstructivos, un cirujano plástico debe participar activamente en el manejo multidisciplinar del paciente con INPB (76) preferiblemente dentro de una Unidad de Quemados (18), donde la colaboración de médicos intensivistas y personal de enfermería experto en cuidados locales permite proporcionar unos cuidados adecuados y coste-efectivos (19).

## **I.8. Determinantes de mortalidad**

La mortalidad de las INPB continúa siendo elevada, incluso con un manejo terapéutico adecuado. Existen abundantes estudios que tratan de identificar qué factores se asocian con un peor pronóstico en esta patología. Todos estos trabajos son series de casos, analizados de forma retrospectiva, lo que explica la aparición de variables que en realidad son constructos (la inmunosupresión en un estudio se define como diabetes mellitus, VIH, quimioterapia, radioterapia, trasplante o itraumatismo previo! (82)) que alcanzan la significación estadística pero no son fácilmente trasladables a la práctica clínica.

Es también una práctica generalizada realizar un análisis multivariante de los factores asociados de forma estadísticamente significativa con la mortalidad y seleccionar aquellos que muestran una relación estadísticamente independiente. Debe tenerse en cuenta que en este proceso se descartan otras variables por estar su relación matemática mediada por una de las “variables independientes”, sin que esto quiera decir que la relación fisiopatológica de dependencia vaya en este mismo sentido (es decir, al apoyarse únicamente en un proceso matemático se puede estar perdiendo información biológicamente relevante).

Los principales factores pronósticos de las INPB descritos en la literatura están en relación con el tratamiento quirúrgico, los antecedentes personales y patología médica previa, las pruebas de laboratorio y el estado fisiológico de los pacientes.

### **I.8.a. Tratamiento quirúrgico**

La cirugía es el principal determinante de mortalidad en la INPB. La mayor parte de los estudios encuentran una diferencia en supervivencia según el tiempo transcurrido entre la admisión y el primer desbridamiento quirúrgico (3, 48, 56, 60, 61, 98, 125). Cabe destacar que las definiciones varían según los estudios: se habla de "retraso" sin especificar dimensión temporal (98), de tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía en días (60), o de tiempo desde el ingreso hasta la cirugía en horas (61).

De forma llamativa, un estudio refiere que los supervivientes tuvieron mayor espera hasta la intervención quirúrgica (46).

También se ha comunicado que un tratamiento quirúrgico inicial inadecuado aumenta la mortalidad (98).

### **I.8.b. Características basales**

La asociación entre edad avanzada y mortalidad en INPB ha sido observada en numerosos estudios (9, 46, 48, 56, 125).

Por otro lado, se ha comunicado un exceso de mortalidad en pacientes de sexo femenino, en un estudio con 198 pacientes (56). Resulta llamativo que esta relación no se ha observado en otras series de tamaño similar.

### **I.8.c Patología médica previa**

La patología de base condiciona la reserva funcional del paciente afectado por INPB, por lo que es razonable valorar el pronóstico del cuadro según los antecedentes del paciente. Wong et al. (48) describieron una mayor mortalidad en pacientes con 2 ó más comorbilidades, mientras que Endorf et al. (46) encontraron un mayor número de comorbilidades en los pacientes que no sobrevivieron al cuadro.

La inmunosupresión ha sido citada frecuentemente como factor pronóstico en la INPB (125, 126), sin embargo, se debe tener en cuenta que la definición utilizada varía entre los estudios, siendo en general laxa. Sirva como ejemplo el trabajo de McGillicuddy, previamente citado, en el que la inmunosupresión se define como "diabetes, VIH, quimioterapia, radioterapia, transplante de un órgano o antecedente de traumatismo en el sitio de infección" (82).

La patología hepática ha sido citada como factor de mal pronóstico en este tipo de infecciones.

Lee (127) encontró que la disfunción hepática y una clase C de la escala de Child-Pugh se asociaban con una mayor mortalidad en INPB monomicrobianas. Huang (128) encontró un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática y Tsai (39) observó un aumento de mortalidad sólo en aquellos pacientes con cirrosis hepática y diabetes.

Debe tenerse en cuenta que todos estos estudios fueron realizados en Taiwan, y se caracterizan por una frecuencia elevada de infecciones por *Vibrio* y *Aeromonas*.

Se ha comunicado una mayor mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica (127) y un mayor riesgo de amputación en pacientes con insuficiencia cardíaca (99).

El antecedente de cáncer se ha asociado con una mayor mortalidad en un estudio (128).

Se ha observado que la lesión medular se asocia con una menor mortalidad en la INPB; resulta llamativo el hecho de que los pacientes con lesión medular e INPB son significativamente más jóvenes que los pacientes con INPB y sin lesión medular (129).

La diabetes mellitus es una de las comorbilidades que más frecuentemente se asocian con INPB en las series. Es digno de mención que esta patología no parece conllevar un exceso de mortalidad en las INPB; de hecho, las series más grandes (con entre 150 y 500 pacientes) no encuentran ninguna diferencia en la frecuencia de diabetes mellitus entre supervivientes y no supervivientes (56, 127, 130).

#### **I.8.d Pruebas de laboratorio**

La valoración de la analítica de los pacientes ha ganado protagonismo desde la popularización del score LRINEC. Las principales variables de laboratorio comunicadas como factores de riesgo de mortalidad son las incluidas en dicho score, el lactato y parámetros de función hepática.

Su et al. (90) valoraron la utilidad de la puntuación LRINEC en 209 pacientes con diagnóstico de INPB. Estos autores encontraron 109 pacientes con

LRINEC < 6 y 100 pacientes con LRINEC > 6, y observaron una mayor mortalidad (el doble) y una mayor tasa de amputaciones entre los pacientes con LRINEC > 6. En este estudio, el único criterio de inclusión fue la codificación al alta según la clasificación de la CIE-9, lo que hace dudar de la homogeneidad del grupo de estudio y de la validez de sus resultados.

El recuento leucocitario ha sido considerado como factor pronóstico en varios estudios. Se ha comunicado que un recuento superior a 30.000 leucocitos/ $\mu$ l se asocia con una mayor mortalidad (99); sin embargo, también se ha publicado que un recuento leucocitario bajo se asocia con un peor pronóstico (39). Otro parámetro asociado con pronóstico desfavorable es la presencia de neutrófilos segmentados circulantes superiores al 10% (128).

La elevación de la creatinina (en general, por encima de 2 mg/dl) se ha asociado con una mayor mortalidad en varios estudios (56, 128, 130). El trabajo de Anaya et al. (130) encuentra diferencias estadísticamente significativas en los niveles de creatinina entre supervivientes y fallecidos (1,5 mg/dl frente a 1,9 mg/dl) y comunica que un nivel de creatinina superior a 2 mg/dl se asocia con una mayor mortalidad (OR: 3,1).

La hiponatremia ha sido descrita como factor de riesgo de mortalidad en INPB (131).

El nivel sérico de lactato ha sido comunicado como predictor de mortalidad en las INPB (56), así como la acidosis (132). Yaghoubian et al. (131) propusieron un algoritmo de predicción de mortalidad utilizando únicamente dos variables: lactato sérico e hiponatremia. En este algoritmo se valora en primer lugar el nivel de lactato sérico: un nivel superior a 6 mmol/l predice una mortalidad del 32%, mientras que con un nivel inferior a 6 mmol/l, se

debe valorar la natremia. Los pacientes con sodio sérico inferior a 135 mmol/l tienen una mortalidad estimada del 19% y aquellos con niveles superiores a 135 mmol/l tienen una mortalidad esperada de 0%. La principal utilidad de este algoritmo radicaría en identificar a los pacientes con riesgo mínimo de mortalidad (aquellos con lactato menor de 6 mmol/l y natremia superior a 135 mmol/l).

Tres trabajos con series de pacientes tratados en Taiwan (con una prevalencia mayor de *Vibrio* y *Aeromonas*) encontraron un mayor riesgo de mortalidad asociado con una alteración en pruebas de función hepática: el estudio de Huang et al. (128) comunica un peor pronóstico en aquellos pacientes con un tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) superior a 60 segundos; los trabajos de Lee et al. (127) y de Tsai et al. (39) describen un peor pronóstico en los pacientes con hipoalbuminemia. Estos resultados son compatibles con los del trabajo de Elliott et al. (56) que encuentra menores niveles de protrombina y un alargamiento del TTPA en los pacientes fallecidos.

#### **I.8.e. Estado fisiológico**

El grado de afectación general de los pacientes con diagnóstico de INPB se ha estudiado principalmente a través de dos variables, la hipotensión - o shock - en la Urgencia y la puntuación en la escala APACHE II; y se ha visto que ambas tienen valor pronóstico.

La definición de hipotensión / shock ha sido uniforme entre los estudios: se ha tomado como valor de corte una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg (39). Se ha observado que una presión arterial por debajo de este

valor, se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y de amputación (99). Es destacable que varios estudios han encontrado que la presencia de un síndrome de shock tóxico (generalmente estreptocócico) conlleva un peor pronóstico en las INPB (126, 133): el trabajo de Golger et al. (126) comunica un OR de 10,54, mientras que el de Rieger et al. (133) encuentra una mortalidad del 60% para los pacientes con síndrome de Shock Tóxico Estreptocócico (frente a una mortalidad del 0% entre los pacientes no afectados).

Una puntuación de APACHE II elevada se ha comunicado como factor de mal pronóstico. En el trabajo de Anaya et al. (99) encontraron que el riesgo de fallecimiento se multiplicaba por 14 con puntuaciones superiores a 20, mientras que Yilmazlar et al. observaron que una puntuación mayor de 13 tenía un riesgo aumentado de mortalidad (el análisis ROC de esta variable devolvió un umbral de 13; no se comunicó el área bajo la curva) y que una puntuación superior a 20 se asociaba con un mortalidad del 100% (134).

### **I.8.f Disfunción Orgánica**

Wong et al. encontraron que únicamente un 4,5 % de los pacientes tenían fallo multiorgánico al ingreso.

Elliott et al. (56) describieron una diferencia significativa en el número de sistemas con disfunción orgánica al ingreso (2,9 frente a 1) entre supervivientes y fallecidos y encontraron que esta variable era predictora de la mortalidad.



En este mismo sentido, Anaya et al. (99) comunicaron que una puntuación mayor de 5 en la escala continua de disfunción multiorgánica (MODS score) se asoció a un riesgo 16,6 veces mayor de fallecimiento.

El trabajo de Kao (9) encontró que tanto la necesidad de terapia de depuración renal como de drogas vasoactivas en el postoperatorio se asociaba con una mayor mortalidad (técnicas depurativas renales: OR= 5,42; vasoactivas: OR = 28,4).

### **I.8.g. Otros predictores de mortalidad**

Es digno de mención que una temperatura corporal elevada se ha asociado con mayor mortalidad en un estudio (56).

La profundidad de la afectación, valorada como presencia de mionecrosis, ha sido descrita como factor predictor de mortalidad en una serie de 16 casos (133), aunque este dato no se ha visto confirmado en la literatura (56). Recientemente se ha publicado otro estudio con 57 pacientes con INPB que refiere una mortalidad de 77,8% con afectación muscular y 4% sin ella (135).

El pronóstico en relación con la distribución anatómica varía según los estudios: se han descrito mortalidades más elevadas tanto con la afectación perineal (126) como con la afectación de las extremidades (99).

Por otro lado, la extensión de la afectación ha sido descrita como factor de mal pronóstico en estudios con mayor número de pacientes. Se ha utilizado el porcentaje de superficie corporal afectada, aunque ésta es difícil de valorar

y no queda aclarado si los datos utilizados son estimados por la exploración física o confirmados en el quirófano (56). Otro estudio define enfermedad extensa como aquella que pasa de una región a otra en la representación de Lund y Browder (134).

Bakleh et al. (136) encontraron que las características anatomopatológicas de las INPB tenían valor pronóstico. Estos autores valoraron las muestras histopatológicas de 63 pacientes de forma retrospectiva y desarrollaron una clasificación en tres estadios, según los resultados de la tinción de Gram y de la tinción de hematoxilina-eosina.

El estadio I correspondió a un infiltrado neutrofílico intenso sin presencia de bacterias en el Gram.

El estadio II se caracterizó por un infiltrado por polimorfonucleares moderado o intenso con presencia de bacterias o una respuesta neutrofílica mínima o ausente sin presencia de bacterias.

El estadio III correspondió a un infiltrado mínimo por polimorfonucleares con presencia de bacterias.

La mortalidad observada fue 47% para los pacientes del estadio III, 14% para los pacientes del estadio II y 7% para los pacientes del estadio I. Las diferencias de mortalidad entre los estadios I y III, y entre los estadios II y III, fueron estadísticamente significativas.

Se ha descrito una mayor mortalidad asociada a determinados agentes causales: Anaya et al. encontraron un mayor riesgo de mortalidad y de amputación en pacientes con INPB por *Clostridium* (130) y diversos estudios

encuentran un peor pronóstico en las infecciones producidas por estreptococos del grupo A (133).

El trabajo de Kao et al. (9) encontró que la bacteriemia al ingreso se asoció con una mayor mortalidad (OR= 3,39).

Se ha observado que los pacientes con INPB atendidos en Unidades de Quemados tienen mayor mortalidad; mayor estancia hospitalaria y mayor número de operaciones por ingreso, así como una mayor probabilidad de haber sido trasladados desde otro centro (18). Los autores de éste atribuyeron estas diferencias a una mayor gravedad de los pacientes tratados en Unidades de Quemados.



## **II. Hipótesis**



La hipótesis de trabajo de la presente tesis doctoral es:

**“Los pacientes con INPB en estado crítico constituyen una población diferenciada dentro del conjunto global de pacientes con esta patología y presentan factores de mal pronóstico específicos. La determinación de estos factores podría ayudar a mejorar la predicción de gravedad / mortalidad en este grupo de pacientes”**





## **III. Objetivos**



## **Objetivo principal**

Dada la hipótesis de trabajo planteada en esta tesis doctoral, sobre pacientes con INPB en estado crítico, el objetivo principal de este estudio es:

1. Definir los factores de gravedad asociados con la mortalidad.

## **Objetivos secundarios**

Además, planteamos los siguientes objetivos secundarios:

2. Desarrollar un modelo de predicción de mortalidad a partir de los factores de mal pronóstico.
3. Definir el curso de la disfunción multiorgánica en los pacientes con INPB en estado crítico.



## **IV. Pacientes y Métodos**



Estudio observacional retrospectivo. Se han revisado 32 casos consecutivos de infección necrosante de partes blandas tratados en el Hospital Universitario La Paz, entre enero de 2005 y junio de 2011.

Dicho centro es un hospital universitario terciario, que atiende a una población de aproximadamente 800.000 personas, dotado de una Unidad de Quemados Críticos con 10 camas que funciona como uno de los siete centros de referencia nacionales dentro del programa CSUR del Ministerio de Sanidad y Consumo.

#### **IV.1. Selección de pacientes y características de la muestra**

Tras obtener la aprobación del comité de ética de la investigación clínica del centro (CEIC), se realizó una búsqueda en las bases de datos electrónicas del hospital.

Se buscaron todos los pacientes adultos con diagnóstico al alta de fascitis necrosante (código 728.86 de la CIE-9) o de gangrena de Fournier (código 608.83 de la CIE-9).

Las historias de dichos pacientes fueron consultadas de forma preliminar para detectar qué pacientes cumplieron los criterios de inclusión del estudio, revisándose un total de 78 historias clínicas.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Diagnóstico de INPB, confirmado por

a) estudio histopatológico o

b) hallazgos intraoperatorios inequívocos:

i) isquemia de la fascia superficial o necrosis franca de la fascia superficial y piel suprayacente,

ii) mínima resistencia a la disección roma,

iii) presencia de exudado purulento maloliente.

2. Ingreso a cargo de la especialidad de Medicina Intensiva (Servicio de Medicina Intensiva y Unidad de Quemados Críticos) del centro.

Los pacientes debieron cumplir ambos criterios para ser incluidos en el estudio. Los pacientes con diagnóstico de celulitis y aquellos que no requirieron ingreso en las áreas de Críticos fueron excluidos del estudio. De esta manera, 43 pacientes con diagnóstico al alta de Gangrena de Fournier no fueron incluidos en el estudio por no haber precisado ingreso en una de las dos áreas antedichas. De entre los pacientes codificados al alta con el diagnóstico de fascitis necrotizante, 3 casos no pudieron ser confirmados de acuerdo con los criterios de inclusión del estudio, existiendo diagnósticos alternativos más probables (celulitis).



El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 32. La muestra estuvo compuesta por un 73,1% de hombres y 26,9% de mujeres. La edad media de los pacientes fue 60 años, con un rango de edades de 20 a 87 años.

## **IV.2. Recogida de datos**

Se revisaron las historias clínicas, extrayendo los datos que se incluyeron en el análisis ulterior. Se revisaron las características basales de los pacientes, teniendo en cuenta la edad, el sexo, y los antecedentes personales.

### **IV.2.a. Datos clínicos.**

Los datos referentes a la presentación clínica de los enfermos fueron extraídos de los informes de Urgencias y de las hojas de interconsulta urgente a especialista, en caso de existir estas últimas. Se incluyeron para el análisis los datos de 32 pacientes, puesto que en un caso, de un paciente trasladado de otro centro hospitalario, no se pudo tener acceso a los informes originales. Se revisaron las constantes del paciente a su ingreso en Urgencias, constatando que la frecuencia respiratoria y, en menor medida, el pulso no fueron anotados, en la mayor parte de los casos. Se obtuvieron los valores de presión arterial y temperatura corporal de cada paciente y se analizaron en términos de presencia o ausencia de hipotensión al ingreso (definida como presión arterial sistólica < 90 mmHg) y presencia o ausencia de fiebre al ingreso (definida como temperatura corporal > 37,8°C).

La clínica local del cuadro fue recogida de acuerdo con la valoración del personal médico que atendió al enfermo a su ingreso. Se tuvo en

consideración la presencia de dolor, edema, eritema, crepitación, fluctuación y supuración.

Por otro lado, los fenómenos característicos de las infecciones necrosantes de partes blandas, como el cambio de coloración de la piel, la aparición de ampollas y la necrosis cutánea franca se agruparon bajo la variable “presencia o ausencia de cambios cutáneos”.

Se recogió la puerta de entrada, si ésta fue conocida.

En cuanto a la distribución anatómica de la infección, se establecieron los siguientes grupos: miembro superior, miembro inferior, periné, tronco y afectación extensa. Este último grupo se definió como la afectación concurrente de periné y miembro inferior o de tronco y miembro inferior en un mismo paciente.

La distribución anatómica fue puesta en relación con el pronóstico y los resultados microbiológicos de cada caso.

#### **IV.2.b. Valores analíticos.**

Los valores analíticos se tomaron de muestras obtenidas en las primeras 24 horas desde el ingreso en urgencias. Dichos resultados fueron consultados en el portal electrónico del laboratorio de análisis clínicos del hospital.

Se incluyeron en el estudio las seis variables analíticas que se utilizan para calcular la puntuación LRINEC (88): PCR, hemoglobina, recuento leucocitario,

natremia, glucemia y creatinina sérica. Se calculó la puntuación LRINEC para cada paciente.

Todos los pacientes tuvieron determinaciones de hemoglobina, recuento leucocitario, natremia, glucemia y creatinina sérica en las primeras 24 horas desde su llegada a Urgencias.

La determinación de la PCR no fue realizada en las primeras 24 horas en 10 pacientes.

Puesto que la PCR media de la muestra fue 205 mg/l, con valores superiores a 150 mg/l en todos los pacientes, se decidió fijar una puntuación de 6 como diagnóstico de INPB en aquellos pacientes con determinación de PCR en las primeras 24 horas, y considerar un valor de 2 como suficiente para el diagnóstico en aquellos que carecían de dicha determinación (se otorgó a estos pacientes los 4 puntos correspondientes a la proteína C reactiva en la tabla de valores de LRINEC).

Adicionalmente, se recogieron los valores de otras dos determinaciones analíticas en las primeras 24 horas desde el ingreso: lactato y procalcitonina séricos.

El valor del lactato en las primeras 24 horas constaba únicamente en la historia clínica de 12 pacientes. Cabe destacar que esta determinación se realiza en gasómetros situados en la propia unidad, que generan tiras impresas con tinta termolábil y que no vuelcan sus datos en el portal electrónico del hospital.

La procalcitonina fue medida únicamente en 5 pacientes, por lo que no fue incluida en el análisis estadístico.

#### **IV.2.c. Microbiología.**

Se tomaron muestras intraoperatorias para tinción de Gram y cultivo en todos los pacientes incluidos en el estudio. Se consultó el resultado de los cultivos a través de la aplicación electrónica del Servicio de Microbiología.

Se obtuvieron 27 cultivos positivos (84,3%) y 5 cultivos estériles (15,7%). Los cultivos positivos fueron agrupados para el análisis de acuerdo con la clasificación de las INPB según agente causal más extendida (20).

Se encontraron gérmenes Gram negativos (aislados o en cultivo polimicrobiano: tipo I) en un 66,7% de los casos, con predominancia de bacilos Gram negativos y anaerobios; y gérmenes Gram positivos aislados (tipo II) en un 33,3% de los casos.

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia fueron: *E. Coli* (30,7%), *Bacteroides* (15,3%), *S. pyogenes* (15,3%), *S. Aureus* (15,3%).

#### **IV.2.d. Anatomía Patológica.**

Se tomaron muestras intraoperatorias para valoración histopatológica en 21 pacientes. En los restantes casos, agrupados en los primeros meses del periodo estudiado, el cirujano no tomó muestras para Anatomía Patológica, si consideraba que el diagnóstico de fascitis necrosante era inequívoco de acuerdo con los hallazgos intraoperatorios.

Se consultaron los informes de Anatomía Patológica para confirmar que las muestras enviadas habían sido informadas como “fascitis necrosante” o “infección necrosante de partes blandas”.

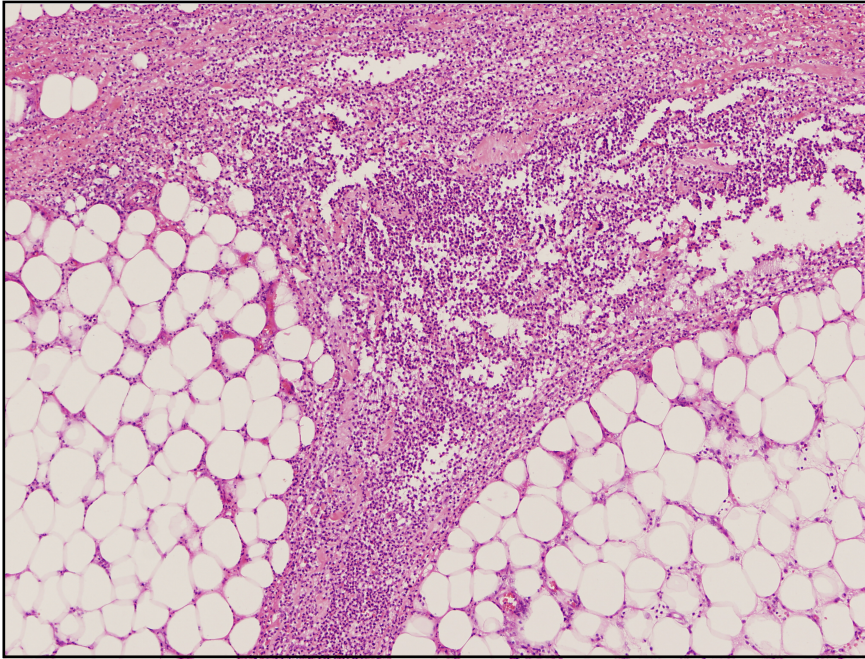
Se solicitó la colaboración de un patólogo del Departamento de Anatomía Patológica del hospital (J.J.P.K) que aceptó revisar las preparaciones conservadas de cada uno de los pacientes, de forma diferida y sin haber conocido el curso clínico y el desenlace del caso.

Las muestras fueron teñidas con hematoxilina-eosina, ácido peryódico de Schiff y tinción de Gram, y se asignó un estadio a cada uno de los casos de acuerdo con la clasificación descrita por Bakleh et al. (136) (**Tabla 3** y **Figuras 8 - 11**).

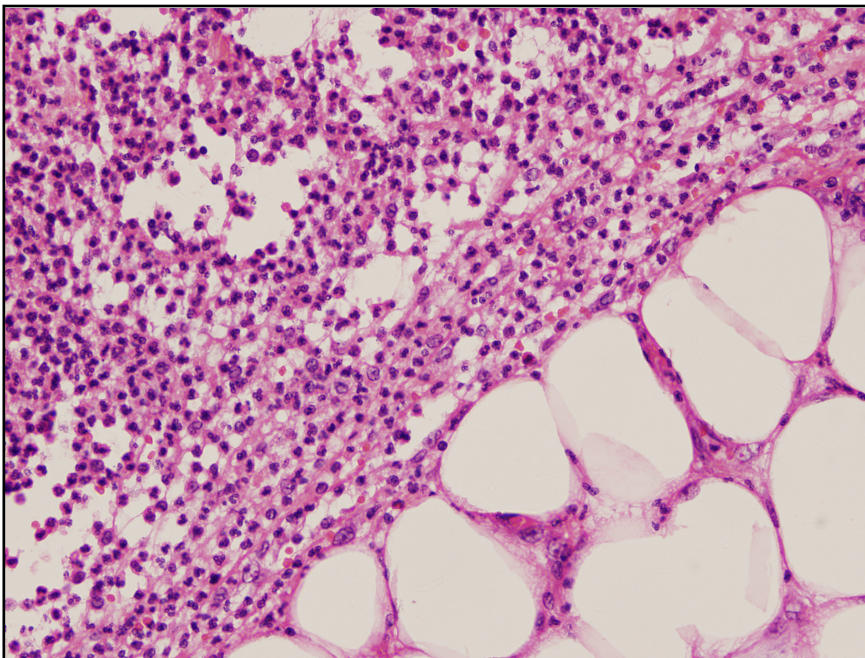
Se analizó posteriormente la relación entre el estadio anatomopatológico y el pronóstico de los pacientes, así como la correlación con las variables del perfil analítico y la disfunción orgánica.

**Tabla 3.** Clasificación de las infecciones necrosantes de partes blandas según criterios anatomopatológicos. (Bakleh et al.)(136)

Clasificación de Bakleh	Infiltrado Neutrofílico	Bacterias en tinción de Gram
<b>Estadio I</b>	Intenso	No
<b>Estadio II</b>	Moderado a Intenso	Sí
	Mínimo a Ausente	No
<b>Estadio III</b>	Mínimo a Ausente	Si

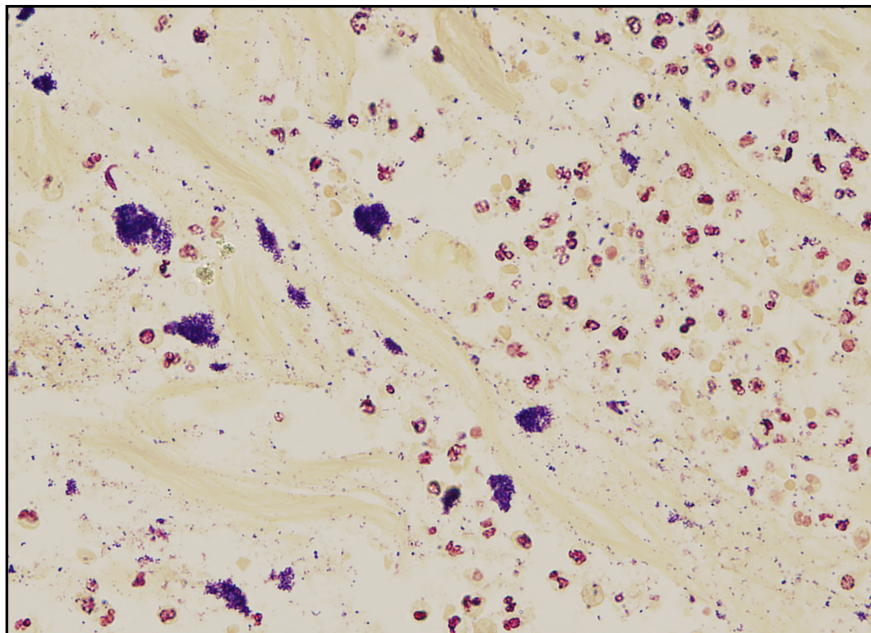
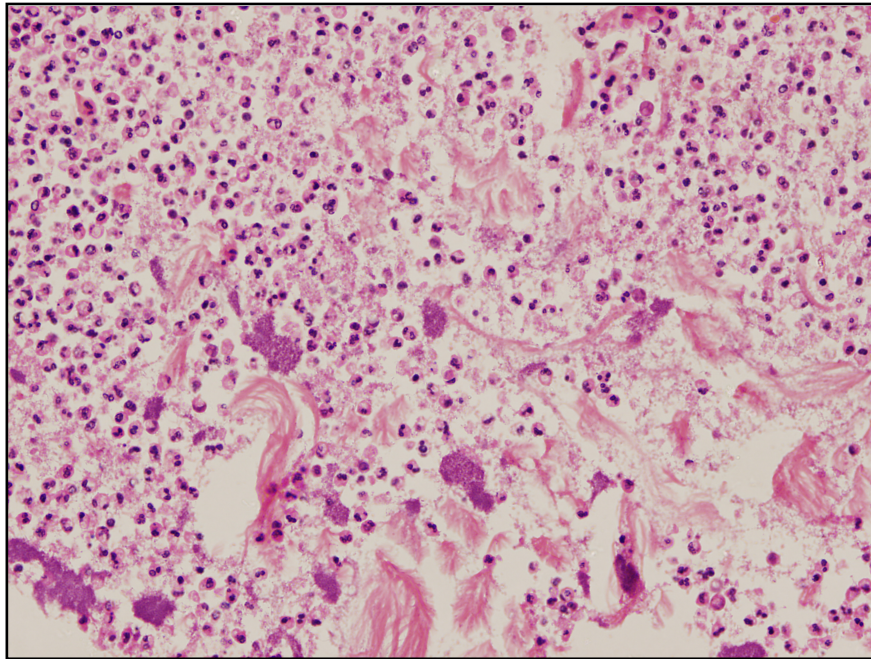


**Figura 8:** Biopsia de partes blandas en la que se puede apreciar el abundante infiltrado inflamatorio y la ausencia de microorganismos característico del Estadio I de Bakleh. (Tinción de hematoxilina-eosina)

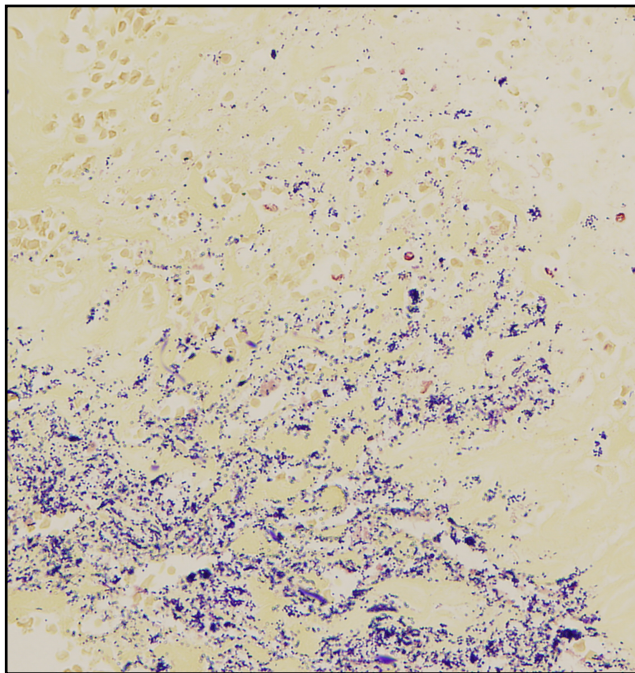
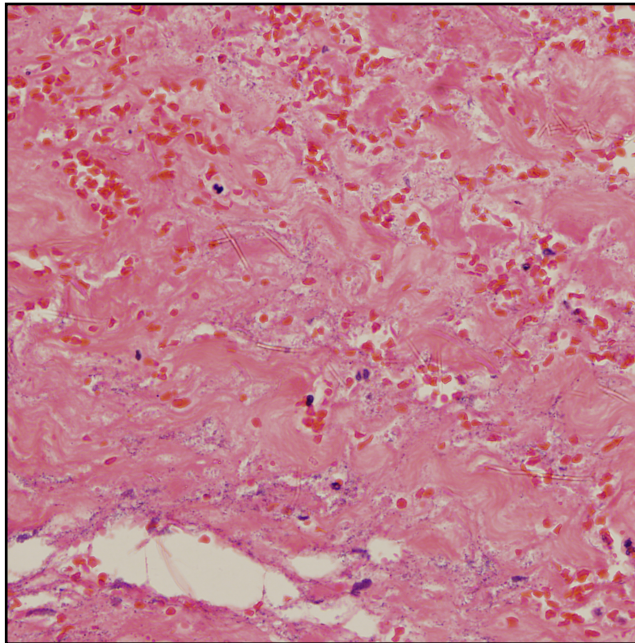


**Figura 9:** Imagen ampliada, que permite apreciar la naturaleza polimorfonuclear del infiltrado inflamatorio. (Tinción de hematoxilina-eosina)





**Figuras 10 A y B:** Biopsia de partes blandas que muestra un intenso inflamatorio polimorfonuclear en la tinción de hematoxilina-eosina (A), así como la presencia de abundantes microorganismos en la tinción de Gram (B), compatible con el estadio II de Bakleh.



**Figuras 11 A y B:** Se puede apreciar la ausencia de infiltrado inflamatorio (A, hematoxilina-eosina) y la abundancia de bacterias (B, tinción de Gram). Corresponde a un Estadio III de Bakleh.



#### **IV.2.e. Ingreso en UCI.**

Se revisaron los evolutivos escritos por los facultativos del Servicio de Medicina Intensiva, así como las gráficas de enfermería y los resultados de las pruebas de laboratorio, para extraer los datos referentes al ingreso en UCI.

Se tuvo en cuenta la duración del ingreso en la Unidad de Cuidados Críticos y la estancia total hospitalaria.

Se documentó en forma de variable dicotómica (uso: sí/no) el uso de drogas vasoactivas, la necesidad de ventilación mecánica (excluyendo la asociada a los actos quirúrgicos) y el uso de técnicas depurativas renales (hemodiálisis y hemofiltración).

Estas variables fueron analizadas frente al desenlace clínico, como posibles marcadores de mal pronóstico.

#### **IV.2.f. Isogravedad.**

La gravedad al ingreso se valoró en cada paciente mediante el cálculo de la puntuación Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) (134, 137).

La puntuación se obtuvo a partir de la edad, el tipo de ingreso en UCI, los problemas de salud crónicos y doce variables fisiológicas (tomando el peor valor de las primeras 24 horas). Se analizó la relación entre la puntuación APACHE II al ingreso y el pronóstico de los pacientes.

En todos los pacientes el ingreso en UCI se produjo tras cirugía urgente (5 puntos).

Se tomaron en cuenta para el cálculo de la puntuación los problemas crónicos de salud descritos originalmente en la escala: cirrosis con hipertensión portal o encefalopatía hepática; angina de clase IV; hipoxemia o hipercapnia crónica, policitemia o dependencia de respirador; diálisis peritoneal o hemodiálisis crónica e inmunosupresión. (v. **tabla 4**)

Las variables fisiológicas incluidas fueron: temperatura rectal, presión arterial media, frecuencia cardíaca, pH arterial, oxigenación, sodio, potasio, y creatinina séricos (valorando si el fallo renal fue agudo o no), hematocrito, recuento leucocitario y Escala de Coma de Glasgow (GCS).

Cabe puntualizar que ninguno de los pacientes precisó ventilación con una FiO<sub>2</sub> superior a 0,5 en las primeras 24 horas, por lo que la oxigenación se valoró a partir de la PaO<sub>2</sub> en la gasometría arterial.

Puntuación APACHE II											
Puntuación de Fisiología Aguda		4,00	3,00	2,00	1,00	0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	
Tª rectal (°C)		≥ 41	39 -40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤ 29,9	
PAM		≥ 160	130-159	110-129		70-109		55-69	40-54	≤ 49	
Frec. Cardiaca		≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39	
Frec. Respiratoria		≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5	
Oxigenación si FIO2 > 0,5: (A-a)D O2 si FIO2 ≤ 0,5: PaO2		≥ 500	350-499	200-349		<200 >70	61-70		55-60	< 55	
pH arterial		≥ 7,70	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15	
Na plasma (mmol/l)		≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110	
K plasma (mmol/l)		≥ 7,0	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5	
Creatinina (mg/dl) puntuación x2 si FRA		≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		< 20	
Hematocrito (%)		≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20	
Leucocitos (x1000/mm3)		≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1	
Total Fisiología Aguda											
Escala de Coma de Glasgow (3-15)											
Edad	Puntuación										
≤ 44	0,00										
45- 54	2,00										
55 - 64	3,00										
65 -74	5,00										
≥ 75	6,00										
		Enfermedad Crónica		Total Puntos APACHE II = Puntuación de Fisiología Aguda + Escala de Coma de Glasgow + Edad + Enfermedad Crónica							
		Postoperatorio programado		2							
		Postoperatorio urgente o médico		5							
		Enfermedad Crónica: Hepática: Cirrosis con HTP o EH Cardiovascular: angina clase IV Pulmonar: Hipoxemia o hipercapnia crónica, polipneumonia, respirador Renal: HD o DPAC Inmune: Inmunosupresores o IS crónica									

**Tabla 4.** Puntuación APACHE II. (137)

#### **IV.2.g. Disfunción orgánica.**

La disfunción orgánica de los pacientes se valoró mediante la puntuación Sequential Organ Failure Assessment (SOFA).

Esta escala toma en cuenta el estado de seis sistemas: respiratorio, nervioso, cardiovascular, hepático, coagulación y renal. Se asigna una puntuación a cada sistema de acuerdo con las tablas descritas por Vincent et al. (138, 139) (v. **tabla 5**) y una puntuación global, que resulta de la suma de los seis valores individuales.

En este estudio, se obtuvo un valor de SOFA al ingreso y uno a las 48 horas.

Se calculó además una variable “delta SOFA” ( $\Delta$  SOFA) que reflejó el incremento de la puntuación en las primeras 48 horas (140). En todos los casos, se recogió el valor global y el desglose por sistemas.

Se analizó la relación de la puntuación SOFA al ingreso (global y por sistemas) y la “ $\Delta$  SOFA” (global y por sistemas) con el pronóstico de los pacientes. Por otro lado, se valoró desde un punto de vista descriptivo el perfil de la disfunción orgánica de los pacientes.

Desde un punto de vista metodológico, es reseñable que el valor asignado a la GCS de los pacientes en ventilación mecánica fue el último obtenido antes de la instauración de sedoanalgesia.

**Tabla 5:** La puntuación SOFA evalúa la disfunción multiorgánica a partir de seis variables. Se obtiene una puntuación global y una puntuación desglosada para cada uno de los sistemas. (138)

Puntuación SOFA	0	1	2	3	4
Respiratorio: PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	≥ 400	< 400	< 300	< 200	< 100
				- con soporte respiratorio -	
Coagulación: Plaquetas x1000 /mm <sup>3</sup>	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático: Bilirrubina (mg/dl)	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 - 11,9	> 12
Hemodinámico: PAM (mmHg) Aminas (µg/Kg/min)	No hipotensión	PAM < 70	Dopamina ≤ 5 ó Dobutamina (cualquier dosis)	Dopamina > 5 ó Adrenalina ≤ 0,1 ó Noradrenalina ≤ 0,1	Dopamina > 15 ó Adrenalina > 0,1 ó Noradrenalina > 0,1
Neurológico: GCS	15	13 - 14	10- 12	6 - 9	< 6
Renal Creatinina (mg/dl) ó Diuresis	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 3,4	3,5 - 4,9 ó < 500 ml / día	> 5 ó < 200 ml día

#### IV.2.h. Tratamiento.

Se consultaron las hojas de enfermería de Urgencias y de la Unidad de Cuidados Críticos para comprobar si se instauró antibioticoterapia adecuada al ingreso de cada paciente.

Se registró la primera pauta de antibioticoterapia intravenosa administrada al paciente y se comparó con las recomendaciones actuales en el tratamiento de las infecciones necrosantes de partes blandas.

El tratamiento quirúrgico de los pacientes fue valorado a partir de los protocolos quirúrgicos de cada intervención. Se recogió el tipo de intervención practicada: drenaje quirúrgico y lavado, incisión de descarga y fasciotomía, amputación o desbridamiento (definido como la resección de piel y tejido subyacente hasta al menos, la fascia profunda).

Se contabilizó, asimismo, el número de desbridamientos totales para cada paciente durante el episodio agudo.

Se definió una variable dicotómica: “primer desbridamiento agresivo: sí/no” para analizar la relevancia de la primera intervención en el pronóstico de las infecciones necrosantes de partes blandas. El primer desbridamiento se consideró “agresivo” si el cirujano asumió que se había llevado a cabo la resección de todo el tejido aparentemente afecto; en caso contrario, el desbridamiento se consideró como “no agresivo”.

Se analizó la relación de esta variable con el pronóstico vital del paciente, el número total de intervenciones y con el tiempo transcurrido hasta la primera cirugía reconstructiva.

Se estudió el tratamiento reparador teniendo en cuenta el tipo de cirugía reconstructiva utilizada (injerto de piel de espesor parcial, reconstrucción con colgajos locales o regionales pediculados o transferencia de tejido libre, en forma de colgajo microquirúrgico).

Se recogió para su análisis el tiempo transcurrido hasta la primera cirugía reconstructiva, que ha sido considerado en este estudio como una variable subrogada adecuada para valorar la resolución del cuadro agudo de infección necrosante de partes blandas, al ser necesarios dos factores para poder iniciar esta fase: la recuperación fisiológica del paciente y la estabilización del lecho quirúrgico.

## **IV.3. Análisis estadístico**

### **IV.3.a. Estadística descriptiva.**

Se calcularon estadísticos descriptivos de todas las variables estudiadas, con el fin de caracterizar la serie de casos. Las variables nominales han sido presentadas como frecuencia absoluta y frecuencia relativa (porcentaje).

Las variables cuantitativas continuas han sido presentadas como media  $\pm$  desviación típica.

La variable "número de desbridamientos" - cuantitativa discreta - ha sido presentada como media y rango).

### **IV.3.b. Análisis univariante: Asociación con la mortalidad**

#### Variables nominales

Las variables nominales del estudio fueron recogidas en forma dicotómica.

El análisis se llevó a cabo mediante el Test exacto de Fisher; el nivel de significación estadística se estableció en  $p < 0,05$ .

Se calculó el Odds Ratio (OR) mediante regresión logística univariante para aquellas variables que demostraron relación estadísticamente significativa con la mortalidad.

Los resultados se presentan como OR e intervalo de confianza para el 95%. En el caso de las drogas vasoactivas, una de las casillas de la tabla de contingencia tenía cero pacientes (Vasoactivas NO / Sobrevive NO), por lo que no se puede obtener un valor de OR.

#### Variables cuantitativas

La asociación entre las variables cuantitativas y la mortalidad se estudió mediante la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney; el nivel de significación estadística se estableció para  $p < 0,05$ .

Cabe destacar que en el caso de variables discretas (APACHE, SOFA, LRINEC) el redondeo se hace al número entero más cercano; se hace constar si hubo intersección entre los intervalos de confianza del 95% de estas variables antes de redondear.

La variable Leucocitos (recuento leucocitario al ingreso) se analizó adicionalmente como variable ordinal ( $\chi^2$ ), estableciendo tres grupos de pacientes según su recuento:

1.  $< 5000$  leucocitos / $\mu$ l
2.  $5000 - 12000$  leucocitos / $\mu$ l
3.  $> 12000$  leucocitos / $\mu$ l

Esta variable aparece consignada en las gráficas como "RLEUCOS (3)"

Se obtuvieron curvas ROC de las variables con relación estadísticamente significativa con la mortalidad, con el fin de evaluar el poder de



discriminación de cada una de estas variables y se compararon las áreas bajo la curva (ABC).

#### **IV.3.c. Análisis univariante: Correlación entre variables cuantitativas**

Se estudió la correlación lineal entre APACHE II y SOFA al ingreso, y entre el recuento leucocitario y las puntuaciones APACHE II, SOFA al ingreso y SOFA a las 48 horas.

#### **IV.3.d. Análisis multivariante**

El análisis multivariante se realizó para evaluar si una combinación de las variables asociadas podría aumentar el poder de discriminación. El análisis se llevo a cabo mediante un modelo multivariante de regresión logística, combinando variables con relación estadísticamente significativa y obteniendo la curva ROC para la combinación.

Se excluyeron del análisis multivariante las variables que presentaron una relación de dependencia clara (ej. SOFAs desglosados con SOFAs totales ó uso de drogas vasoactivas - SOFA vascular). La ventilación mecánica también fue excluida del análisis multivariante.

Se analizaron la combinación de APACHE II y SOFA al ingreso, la combinación de SOFA al ingreso y recuento leucocitario, y la combinación de recuento leucocitario e hipotensión.

No se llevó a cabo la combinación de recuento leucocitario con APACHE II porque el recuento está incluido en dicha puntuación; tampoco se analizó la combinación de hipotensión en la Urgencia con APACHE II ni con SOFA, por la misma razón.

La combinación de SOFA y APACHE II sí se analizó porque un estudio de Ho de 2007 (141) encontró que la combinación de ambas puntuaciones mejoraba la capacidad de predecir la mortalidad.

La combinación “Leucocitos agrupados e Hipotensión” para predicción de la mortalidad en el grupo de estudio se presenta, adicionalmente, como un árbol de decisión.

## **V. Resultados**



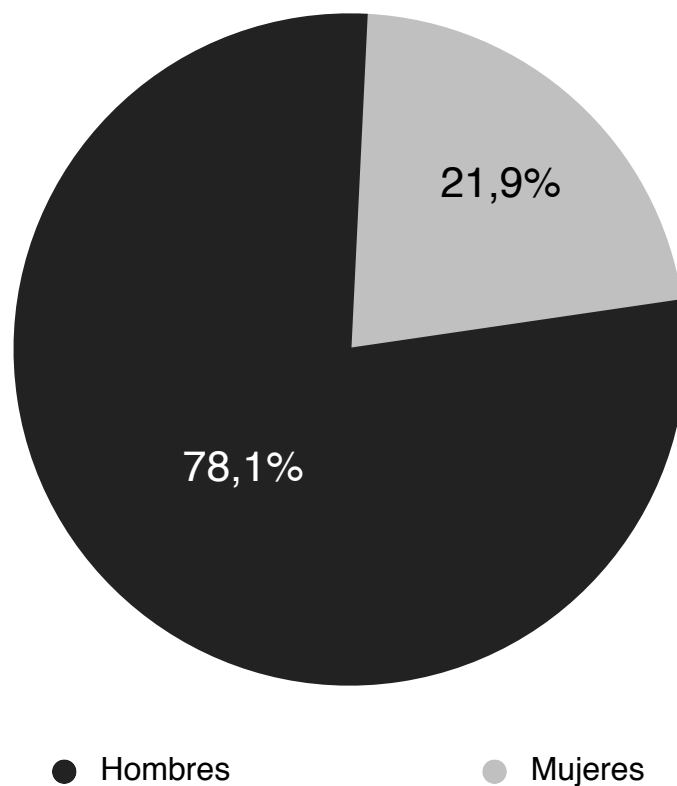
## V.1. Estadística Descriptiva

### V.1.a. Características basales

Se encontraron 32 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio durante el período establecido, de los que 25 fueron hombres (78,1%) y 7 mujeres (21,9%) - **figura 12**.

El rango de edad de la población del estudio fue de 20 a 87 años, con una media de 61 años y una mediana de 65 años. La media de edad por sexos fue de 62 años para los hombres y de 57 años para las mujeres.

**Figura 12:** Distribución por sexos de la población del estudio.



### **V.1.b. Antecedentes Personales**

Los antecedentes médicos más frecuentes fueron la hipertensión, presente en 13 casos (40,6%) y la diabetes mellitus, presente en 9 casos (28,1%).

Un total de 18 pacientes presentaban dos o más comorbilidades, mientras que 5 pacientes no tenían ningún antecedente personal de interés.

Una relación completa de las comorbilidades presentes en la población del estudio se expone en la **tabla 6**.

**Tabla 6:** Relación de las comorbilidades presentes en la población del estudio

Comorbilidades	Casos (%)
HTA	13 (40,6%)
DM	9 (28,1%)
Patología intestinal	8 (24,8%)
Fístula rectal ó rectovesical	4 (12,4%)
Hernia inguinal	2 (6,2%)
Cáncer de colon	2 (6,2%)
VHC	3 (9,3%)
VIH	2 (6,2%)
EPOC	2 (6,2%)
Cáncer de próstata	2 (6,2%)
Estenosis del canal lumbar	1 (3,1%)
Malformación venosa del miembro inferior	1 (3,1%)
Enolismo	1 (3,1%)
Espina bífida	1 (3,1%)
Miocardiopatía dilatada	1 (3,1%)
Síndrome de apnea obstructiva del sueño	1 (3,1%)
Arteriopatía Obstructiva de Miembros Inferiores	1 (3,1%)
Enfermedad de Paget	1 (3,1%)

### V.1.c. Presentación Clínica

Se recogieron los datos relativos a la presentación clínica de 31 pacientes (v. **tabla 7**); el paciente restante fue atendido en primera instancia en otro centro hospitalario, y posteriormente trasladado a nuestro centro y no fue posible tener acceso a sus informes de Urgencias, que no fueron adjuntados con el resto de su historia clínica. Por esta razón, los porcentajes de esta sección están calculados sobre un total de 31 pacientes.

Los tres signos y síntomas más frecuentemente descritos durante la valoración de los pacientes en Urgencias fueron:

1. **Tumefacción:** presente en los 31 casos (100%)
2. **Dolor:** presente en todos los casos con sensibilidad conservada en el nivel afectado: 30 casos (96,7%)
3. **Eritema:** presente en 28 casos (90,3%)

En cuanto a la clínica sistémica, 15 casos (48%) presentaron fiebre en la Urgencia y 19 presentaron hipotensión (59,3%).



**Tabla 7:** Frecuencia de aparición de los principales signos y síntomas de INPB

Clínica	Casos (n, %)
Dolor	30 (96,7%)
Tumefacción	31 (100%)
Eritema	28 (90,3%)
Hipotensión	17 (65,4%)
Lesiones Cutáneas	15 (48%)
Fiebre	11 (44%)
Supuración	9 (29%)
Crepitación	8 (25,8%)
Fluctuación	5 (16,1%)

#### **V.1.d. Puerta de Entrada**

En el 40% de los casos no fue posible identificar una puerta de entrada. La siguiente tabla recoge la relación de puertas de entrada de la población del estudio:

**Tabla 8:** Relación de las puertas de entrada de la población del estudio

Puertas de Entrada	Pacientes n (%)
<b>Conocida</b>	<b>19 (59,4%)</b>
Absceso perianal	4 (12,4%)
Fístula rectouretral	2 (6,2%)
Herida traumática	2 (6,2%)
Fístula (cirugía cólica)	1 (3,1%)
Hernia inguinal	1 (3,1%)
Herpes zóster	1 (3,1%)
Úlcera por presión	1 (3,1%)
Quemadura química (crónica)	1 (3,1%)
Úlcera venosa (miembro inferior)	1 (3,1%)
Malformación vascular	1 (3,1%)
Cirugía incontinencia (TVT)	1 (3,1%)
Histerectomía obstétrica	1 (3,1%)
Sitio de inyección	1 (3,1%)
<b>Desconocida</b>	<b>13 (40,6%)</b>

### V.1.e. Localización Anatómica

Las localizaciones más frecuentes fueron el miembro inferior (11 casos, 34,3%) y el periné (10 casos, 31,2%).

La **tabla 9** presenta la distribución de las localizaciones en la población del estudio.

**Tabla 9:** Localización anatómica de la infección; frecuencias absolutas y relativas

Localización	Pacientes n (%)
Miembro inferior	11 (34,3%)
Periné	10 (31,2%)
Extensa	6 (18,6%)
Tronco	4 (12,4%)
Miembro superior	1 (3,1%)

La afectación extensa se define como la afectación concurrente de periné y miembro inferior o de tronco y miembro inferior en un mismo paciente.

### V.1.f. Valores analíticos

La puntuación LRINEC media de la muestra fue 7 (IC 95%: 6 - 8). Se encontró que 8 casos (25%) tenían una puntuación LRINEC menor de 6.

La **tabla 10** muestra los valores analíticos obtenidos en las primeras 24 horas desde el ingreso.

**Tabla 10:** Valores analíticos de la población del estudio

Valor analítico	Media	IC 95%
Proteína C reactiva, mg/l	207,7	170 - 244,1
Leucocitos, /mm <sup>3</sup>	15.094	11.721 - 18.468
Hemoglobina, g/dl	11,2	10,2 -12,1
Sodio, mmol/l	137,1	134 -139
Creatinina, mg/dl	1,61	1,38 - 1,84
Glucosa, mg/dl	148	122 - 175
Lactato, mmol/l	3,78	1,24 - 6,32
Procalcitonina, µg/l	6,75	NP <sup>(1)</sup>

Los valores se presentan como media e intervalo de confianza del 95%.

<sup>(1)</sup> Sólo se obtuvieron determinaciones de procalcitonina en 5 casos, por lo que el IC 95% resultante es: -1,9 - 15,4.

### **V.1.g. Anatomía Patológica**

La revisión y clasificación en estadios (135) de las muestras intraoperatorias disponibles (21 casos) ofreció los siguientes resultados:

- Estadio I: 11 casos
- Estadio II: 8 casos
- Estadio III: 2 casos

Los pacientes clasificados en el Estadio II presentaron mayoritariamente un infiltrado inflamatorio de moderado a intenso y presencia de bacterias en la tinción de Gram (7 casos).

Únicamente 1 paciente tuvo muestras histológicas caracterizadas por la ausencia de neutrófilos y de bacterias.

### **V.1.h. Mortalidad, estancia hospitalaria e ingreso en UCI**

La mortalidad hospitalaria de la población del estudio fue del 40,7% (13 casos).

La estancia media en la Unidad de Cuidados Críticos fue de 16,1 días para el conjunto de pacientes; de 17,4 días para los supervivientes y de 14,5 días para los fallecidos.

La estancia hospitalaria media fue de 33 días para el conjunto de pacientes; de 45 días para los supervivientes y de 17,7 días para los fallecidos.

Durante su ingreso en la Unidad de Cuidados Críticos, 25 pacientes recibieron drogas vasoactivas (78,1%); 18 pacientes precisaron ventilación mecánica (58%) y 5 pacientes requirieron técnicas de depuración renal (16%).

#### **V.1.i. Isogravedad y disfunción orgánica**

La puntuación APACHE II media del estudio fue 18, con un rango de 9 a 43.

Cabe destacar que 5 pacientes tuvieron una puntuación menor que 13 y que 12 pacientes tuvieron una puntuación mayor o igual que 20.

La puntuación SOFA media al ingreso de la muestra fue 4. La puntuación SOFA media a las 48 horas fue 5. El incremento medio ( $\Delta$  SOFA) fue 1.

La **tabla 11** muestra un desglose por sistemas de las puntuaciones SOFA al ingreso, SOFA a las 48 horas, y  $\Delta$  SOFA.

**Tabla 11:** Desglose por sistemas de las puntuaciones SOFA medias al ingreso y a las 48 horas y de su incremento medio.

Sistema	SOFA 0	SOFA 48	$\Delta$ SOFA
Respiratorio	0	1	1
Neurológico	0	0	0
Circulatorio	2	2	0
Hepático	0	0	0
Coagulación	0	1	1
Renal	1	1	0

#### V.1.j. Tratamiento quirúrgico

El número medio de desbridamientos por ingreso fue 2,5 (rango: 1 - 7).

Se consideró que la primera cirugía no había sido agresiva en 11 casos (34,3%); en los 21 casos restantes se consideró que el primer desbridamiento fue agresivo.

Se llevó a cabo cirugía reparadora en 18 pacientes:

- Cobertura con injerto de piel de espesor parcial (10 casos)
- Cobertura con colgajo libre (4 casos)
- Cobertura con colgajo regional (2 casos)
- Cobertura con Integra™ más injerto de piel de espesor parcial (1 caso)
- Cierre directo (1 caso)
- Un superviviente no precisó cirugía reparadora.

El tiempo medio hasta el comienzo de la cirugía reparadora fue 24,7 días (rango: 9 - 49 días) para el conjunto de pacientes del estudio; 23 días para los pacientes que fueron sometidos a una primera cirugía agresiva y 32 días para aquellos que fueron sometidos a un primer desbridamiento no agresivo. Esta diferencia no alcanzó significación estadística ( $p = 0,4$ ).



## V.2. Análisis univariante: asociación con mortalidad

### V.2.a. Características basales

La mortalidad entre los varones del estudio fue del 36% (9/16) y entre las mujeres fue del 57% (4/7). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa, con una  $p = 0,4$ .

La edad media fue 59 años en el grupo de supervivientes y de 64 años en el grupo de fallecidos. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

### V.2.b. Antecedentes personales

La **tabla 12** compara la frecuencia de aparición de los antecedentes personales más frecuentes entre supervivientes y fallecidos.

**Tabla 12:** Comparación de los antecedentes personales más frecuentes entre supervivientes y fallecidos

Antecedente Personal	Supervivientes	Fallecidos	p
Hipertensión arterial	9/19 (47,4%)	4/13 (30,8%)	0,47
Diabetes mellitus	6/19 (31,6%)	3/13 (23,1%)	0,7
Patología intestinal	3/19 (16%)	5/13 (38%)	0,21

Los datos se presentan como frecuencia absoluta / total y frecuencia relativa en porcentaje.

### V.2.c. Presentación clínica

El riesgo de fallecer fue 7,5 veces mayor en los pacientes con hipotensión en la Urgencia, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Los pacientes que presentaron fiebre en el momento de ser atendidos en la Urgencia, tuvieron un riesgo 5 veces menor de fallecer.

La diferencia mostró una tendencia a la significación estadística ( $p = 0,066$ ).

**Tabla 13:** Comparación de las características clínicas entre supervivientes y fallecidos

Clínica	Supervivientes	Fallecidos	p	OR
Dolor	19/19 (100%)	11/12 (91,7%)	0,39	-
Tumefacción	19/19 (100%)	12/12 (100%)	-	-
Eritema	18/19 (94,7%)	10/12 (83,3%)	0,54	-
Cambios cutáneos	9/19 (47,4%)	6/12 (50%)	1	-
Crepitación	6/19 (31,6%)	2/12 (16,7%)	0,443	-
Fluctuación	4/19 (21%)	1/12 (8,3%)	0,62	-
Supuración	6/19 (31,6%)	3/12 (25%)	1	-
Fiebre	12/19 (63%)	3/12 (25%)	0,066	0,19 (0,04 - 1)
Hipotensión	8/19 (42%)	11/13 (84,6%)	0,028*	7,56 (1,3 - 44)

Los datos se presentan como frecuencia absoluta/total y porcentaje.

Para todas las variables clínicas se toma un total de 31 pacientes, excepto para la hipotensión (total = 32). Los Odds Ratio se presentan como OR e intervalo de confianza del 95%. (\*) Alcanza significación estadística, con  $p < 0,05$ .

#### V.2.d. Distribución anatómica

**Tabla 14.** Mortalidad según la distribución anatómica de la enfermedad

Localización	Supervivientes	Fallecidos	Mortalidad
Extensa	2	4	66,7%
Tronco	2	2	50%
Periné	6	4	40%
Miembro inferior	8	3	27,3%
Miembro superior	1	0	0%

#### V.2.e. Microbiología

Se encontró una mortalidad equivalente entre los pacientes que tuvieron cultivos polimicrobianos (tipo I, 8/18= 44,4%) y cultivos de un germen Gram positivo aislado (tipo II, 4 / 9= 44, 4%).

### V.2.f. Anatomía patológica

**Tabla 15.** Supervivencia según estadio anatomopatológico

Estadio Anatomopatológico	Supervivientes	Fallecidos	Mortalidad
Estadio I	8	3	27,3%
Estadio II	4	4	50%
Estadio III	0	2	100%

p = 0,14

### V.2.g. Variables analíticas

No se encontraron diferencias en la puntuación LRINEC entre supervivientes y fallecidos (v. **Tabla 18**).

La **tabla 16** presenta los resultados analíticos en las primeras 24 h de los pacientes del estudio, comparando los valores de supervivientes y fallecidos.

La **tabla 17** presenta la relación de supervivientes y fallecidos según los valores de leucocitos (agrupados)

**Tabla 16.** Comparación de las variables analíticas entre supervivientes y fallecidos

Variable Analítica	Supervivientes	Fallecidos	p
PCR, mg/l	176,8 (123 - 230,6)	244 (195 - 293)	0,081
Leucocitos, / $\mu$ l	17.901 (13.713 - 22.089)	10.992 (5.512 -16.471)	0,049*
Hemoglobina, g/dl	11,9 (10,6 - 13,3)	10,1 (8,6 - 11)	0,061
Sodio, mmol/l	135,5 (132,6 - 138,5)	139,5 (135,6 - 143,3)	0,097
Creatinina, mg/dl	1,46 (1,19 - 1,73)	1,84 (1,42 - 2,25)	0,102
Glucosa mg/dl	169,2 (133,5 - 204,9)	118,7 (79,6 - 158)	0,081
Lactato, mmol/l	2,4 (1,36 - 3,36)	5,8 (-1,42 - 12,9)	0,283

Los datos se presentan como media e intervalo de confianza del 95%.

(\*) Alcanza significación estadística, con  $p < 0,05$ . OR por unidad: 0,9998.

**Tabla 17.** Supervivencia según los valores de recuento leucocitario, agrupados en leucopenia, normales y leucocitosis

Leucocitos / $\mu$ l	Supervivientes	Fallecidos	Mortalidad
< 5.000	0	6	100%
5.001 - 12.000	5	2	28,6%
> 12.000	14	5	26,3%

$p = 0,05$

#### **V.2.h. Tratamientos de soporte orgánico**

Se encontró una diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes que precisaron del uso de drogas vasoactivas frente a los que no (52% frente a 0%,  $p = 0,025$ ).

Asimismo, se encontró que el riesgo de fallecer fue 8,6 veces mayor en los pacientes que requirieron ventilación mecánica frente a los que no (66,7% frente a 7,1%,  $p < 0,001$ ).

La mortalidad en los pacientes que recibieron ambos tratamientos de soporte fue 66,7% (todos los pacientes que precisaron ventilación mecánica recibieron drogas inotropas).

#### **V.2.i. Tratamiento quirúrgico**

La mortalidad de los pacientes sometidos a un primer desbridamiento quirúrgico agresivo fue del 28,6%, y la de los que fueron sometidos a un primer desbridamiento no agresivo fue del 63,6 %. Esta diferencia mostró una tendencia a la significación estadística ( $p=0,07$ ).

#### **V.2.j. Isogravedad y disfunción orgánica**

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre las puntuaciones APACHE II de supervivientes y fallecidos (15 frente a 22,  $p = 0,016$ ).

Cada aumento de 1 punto en el score APACHE II supuso un aumento de 1,24 veces del riesgo de fallecimiento.

La mortalidad de los pacientes con APACHE < 13 fue 20% (1/5) y con APACHE II >20 fue 66,6% (8/12).

Las puntuaciones SOFA al ingreso, SOFA a las 48 horas e incremento de SOFA fueron significativamente mayores en los paciente fallecidos que en los pacientes supervivientes.

La **tabla 18** resume la asociación de las distintas puntuaciones con la mortalidad.

**Tabla 18.** Comparación de las puntuaciones LRINEC, de isogravedad y de disfunción orgánica entre supervivientes y fallecidos

Puntuaciones	Supervivientes	Fallecidos	p
LRINEC	7 (5 -8)	7 (6-8)	0,765
APACHE II	15 (14 - 17)	22 (17 - 26)	0,016*
SOFA al ingreso	3 (2 - 4) <sup>1</sup>	6 (4 - 8) <sup>1</sup>	0,012*
SOFA a las 48 horas	2 (1 - 4)	9 (6 - 12)	0,003*
SOFA 48h - SOFA 0h	0 (-1 - 1)	3 (2 - 5)	0,008*

Se presentan los datos como media e intervalo de confianza del 95%.

(\*) Alcanza significación estadística, con  $p < 0,05$ .

(1) No hay intersección entre los intervalos de confianza.

Se encontraron diferencias significativamente estadísticas entre supervivientes y fallecidos en varias puntuaciones SOFA desglosadas por sistemas:

- SOFA respiratorio: a las 48 horas e incremento.
- SOFA vascular: a las 48 horas e incremento.
- SOFA coagulación a las 48 horas.
- SOFA renal a las 48 horas.

Las puntuaciones SOFA desglosadas por sistemas se recogen en la **tabla 19** en la página siguiente:



**Tabla 19.** Comparación de las puntuaciones desglosadas de SOFA por sistemas, entre supervivientes y fallecidos.

Puntuaciones	Supervivientes	Fallecidos	p
SOFA Resp. 0	0 (0 - 0)	1 (0 - 1)	0,061
SOFA Resp. 48	0 (0 - 0)	2 (1 - 3)	0,004*
Δ SOFA Resp.	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	0,005*
SOFA Neuro 0	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,139
SOFA Neuro 48	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,993
Δ SOFA Neuro	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,994
SOFA Vascular 0	2 (1 - 2)	2 (1 - 3)	0,28
SOFA Vascular 48	1 (0 - 2) <sup>1</sup>	3 (2 - 4) <sup>1</sup>	0,005*
Δ SOFA Vascular	0 (0 - 0)	1 (0 - 2)	0,032*
SOFA Hepático 0	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,455
SOFA Hepático 48	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,075
Δ SOFA Hepático	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	0,139
SOFA Coag. 0	0 (0 - 1)	1 (0 - 2)	0,059
SOFA Coag. 48	0 (0 - 1)	2 (1 - 3)	0,007*
Δ SOFA Coag.	0 (0 - 0)	1 (0 - 1)	0,077
SOFA Renal 0	1 (0 - 1)	1 (1 - 2)	0,078
SOFA Renal 48	0 (0 - 1)	1 (1 - 2)	0,033*
Δ SOFA Renal	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0,467

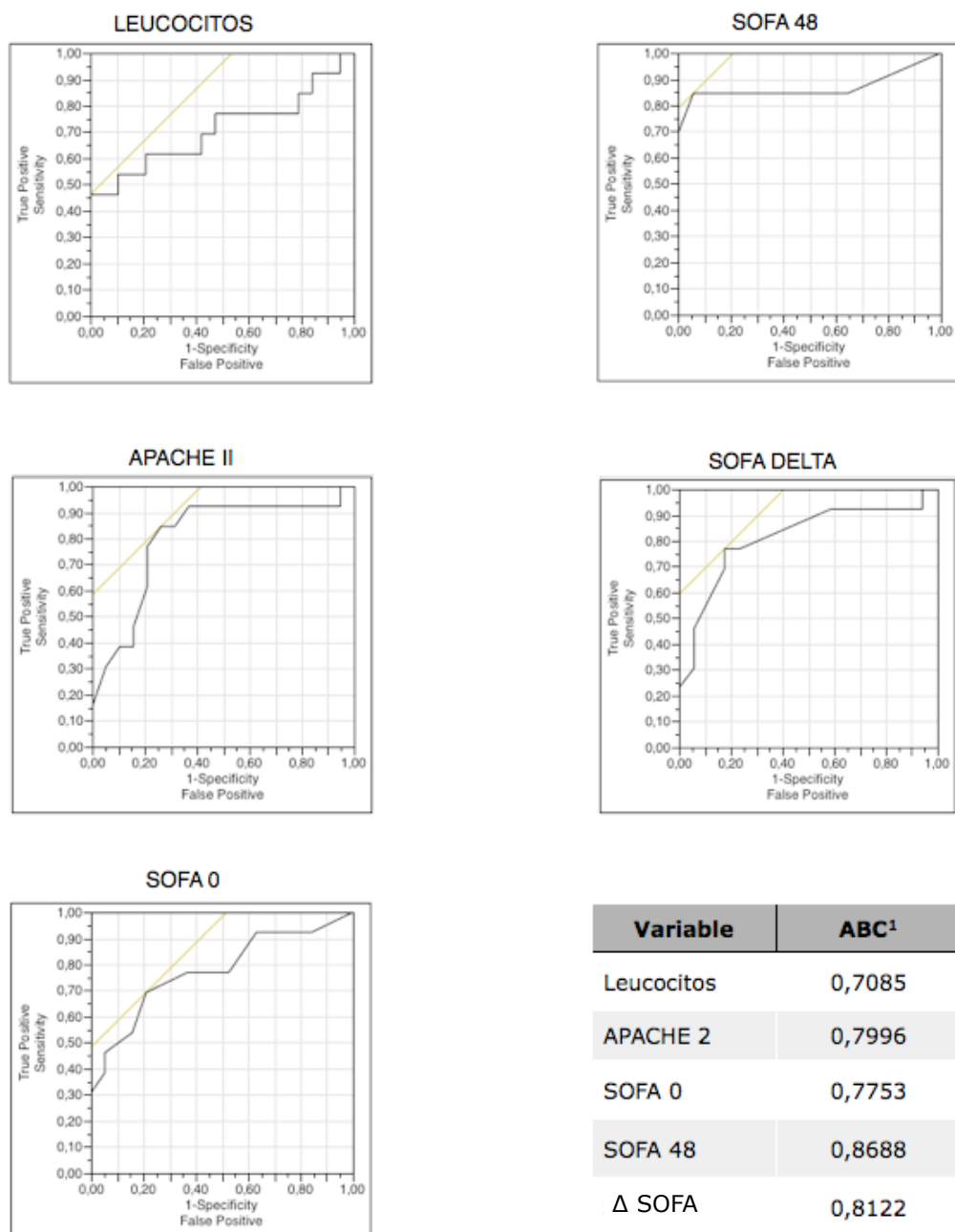
Los datos se presentan como media e intervalo de confianza del 95%.

(\*) Alcanza significación estadística, con  $p < 0,05$ .

(1) No hay intersección entre los intervalos de confianza.

## V.2.k. Curvas ROC para mortalidad

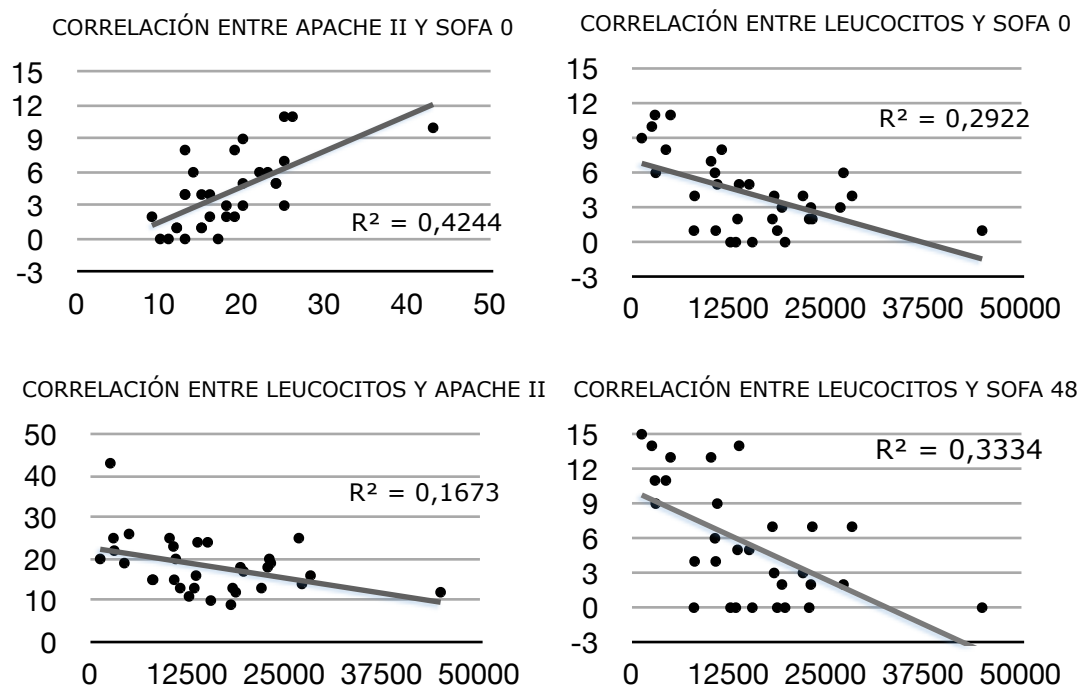
**Figura 13.** Curvas ROC para las variables con asociación estadísticamente significativa con la mortalidad.



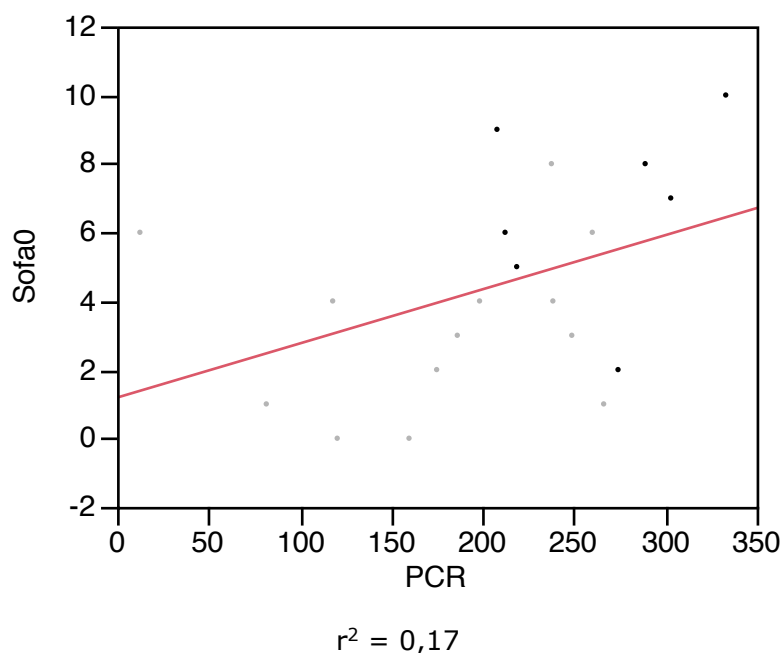
## V.3. Análisis univariante: correlación entre variables cuantitativas

Se encontró una correlación directa entre los valores de APACHE II y SOFA 0, y una correlación inversa entre los valores de leucocitos y los de APACHE II, SOFA 0 y SOFA 48 h.

**Figura 14:** En la primera gráfica se representan los valores de APACHE II en el eje x. En el resto de las gráficas, se representan los valores de leucocitos en el eje x.



El valor de PCR al ingreso tuvo una correlación directa con la puntuación SOFA al ingreso (**Figura 15**)



## V.4. Análisis univariante: exploraciones adicionales

### V.4.a. Sobre el antecedente de patología intestinal

Los pacientes con antecedente de patología intestinal tuvieron cultivos con crecimiento polimicrobiano en todos los casos; frente a los pacientes sin antecedentes de patología intestinal, que tuvieron cultivos polimicrobianos en el 55% de los casos.

De los 8 pacientes con antecedente de patología intestinal, 5 tuvieron afectación extensa, 2 del periné y 1 del miembro inferior.

#### V.4.b. Sobre la localización anatómica

**Tabla 20.** Comparación de las diferentes localizaciones anatómicas respecto a microbiología y sexo

Localización	n	Flora mixta	Gram positivo único	Varones (%)
Extenso	5	100%	0%	83%
Periné	8	87,5%	12,5%	90%
Miembro inferior	9	66,7%	33,3%	72,7%
Miembro superior	1	0%	100%	100%
Tronco	4	0%	100%	50%

#### V.4.c. Sobre el estadio anatomopatológico

**Tabla 21.** Comparación de las características de los pacientes de cada uno de los estadios anatomopatológicos definidos por Bakleh et al.

Variable	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Mortalidad	27,3% (3/11)	50% (4/8)	100% (2/2)
Leucocitos	14.606	13.937	6.550
APACHE II	19	17	23
SOFA al ingreso	3	6	6
$\Delta$ SOFA	1	0	4

Los dos pacientes clasificados en el estadio III tenían afectación extensa (100%), frente a uno de los 8 del estadio II (12,5%) y ninguno de los 11 del estadio I (0%).

#### V.4.d. Sobre los leucocitos en sangre

La **tabla 22** compara las características de los grupos de pacientes con valores extremos de recuento leucocitario: menor de 5000 / $\mu$ l y mayor de 25.000 / $\mu$ L.

**Tabla 22:** Comparación de los pacientes con valores extremos de leucocitos

Leucocitos < 5.000 / $\mu$ l	Variable	Leucocitos > 25.000 / $\mu$ l
27	APACHE II	17
9	SOFA 0	3
12	SOFA 48	3
3	$\Delta$ SOFA	0
50%	1º desbridamiento agresivo	50%
86%	Mortalidad	25%

#### V.4.e. Sobre el tratamiento quirúrgico

La **tabla 23** pone en relación la presencia o ausencia de un determinado signo o síntoma con la agresividad del primer desbridamiento quirúrgico.

**Tabla 23:** Desbridamiento quirúrgico agresivo según estuviera presente, o no, un determinado signo o síntoma.

Clínica	Cirugía agresiva si Presente	Cirugía agresiva si Ausente	p
Lesiones cutáneas	86,7%	50%	0,054
Fiebre	80%	56%	0,25
Hipotensión	63%	69%	1

La **tabla 24** compara los resultados, en términos de número medio de desbridamientos, estancia total y tiempo hasta inicio de la cobertura según la agresividad del primer desbridamiento quirúrgico.

**Tabla 24:** Resultados según agresividad del primer desbridamiento

Variable	1º desbridamiento AGRESIVO	1º desbridamiento NO AGRESIVO	p
Número de desbridamientos	2,09	3,4	0,14
Estancia total (días)	30,5	37,6	0,89
Tiempo hasta cobertura (días)	23	32	0,4

## V.5. Análisis multivariante

**Tabla 25.** Relación de variables que han mostrado asociación estadísticamente significativa con la mortalidad

Variable	Asociación	p
<b>Nominales</b>		
<u>Hipotensión</u>	Aumenta el riesgo de fallecimiento (OR = 7,6)	0,028
Uso de Drogas Vasoactivas	Aumenta el riesgo de fallecimiento	0,025
Ventilación Mecánica	Aumenta el riesgo de fallecimiento (OR = 8,6)	< 0,001
<b>Cuantitativas</b>		
<u>Leucocitos</u>	Menores niveles en grupo de fallecidos	0,049
<u>APACHE II</u>	Mayor en grupo de fallecidos	0,016
<u>SOFA al ingreso</u>	Mayor en grupo de fallecidos	0,012
SOFA a las 48 horas	Mayor en grupo de fallecidos	0,003
$\Delta$ SOFA	Mayor en grupo de fallecidos	0,008
SOFA Respiratorio al ingreso	Mayor en grupo de fallecidos	0,004
$\Delta$ SOFA Respiratorio	Mayor en grupo de fallecidos	0,005
SOFA Vascular a las 48 horas	Mayor en grupo de fallecidos	0,005
$\Delta$ SOFA Vascular	Mayor en grupo de fallecidos	0,032
SOFA Coagulación - 48 horas	Mayor en grupo de fallecidos	0,007
SOFA Renal a las 48 horas	Mayor en grupo de fallecidos	0,033

Las variables subrayadas fueron introducidas en el análisis multivariante

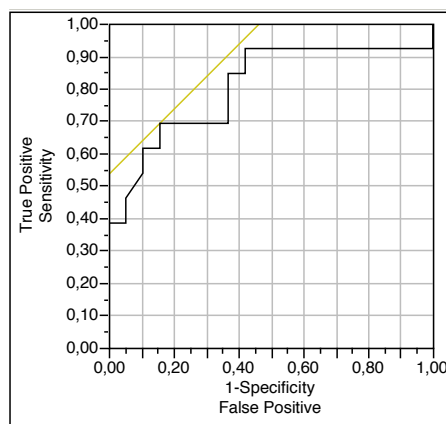


### V.5.a. APACHE II y SOFA al ingreso

En análisis mediante regresión logística multivariante mostró que APACHE II y SOFA al ingreso no presentan una relación independiente con la mortalidad.

El modelo de regresión logística combinando ambas variables produjo una curva ROC con un área bajo la curva (ABC) de 0,80364, lo que supone un incremento mínimo respecto al poder de discriminación de APACHE II (ABC = 0,7996).

**Figura 16:** Curva ROC para la combinación de APACHE II y SOFA 0.

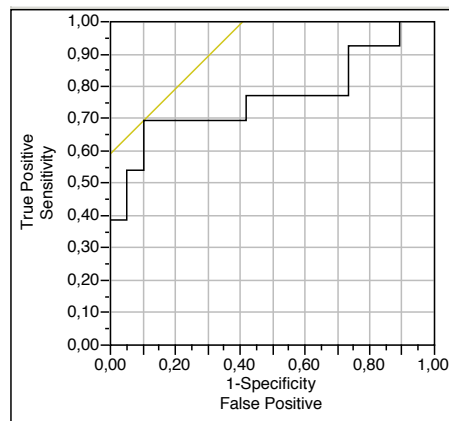


### V.5.b. SOFA al ingreso y Leucocitos

El análisis multivariante mostró que SOFA al ingreso y leucocitos tienen una asociación independiente con la mortalidad.

La combinación de ambas variables en un modelo de regresión logística para la asociación con la mortalidad produjo una curva ROC con una ABC de 0,76113, inferior a la de la curva ROC de SOFA al ingreso (0,7753).

**Figura 17:** Curva ROC para la combinación de SOFA 0 y leucocitos.

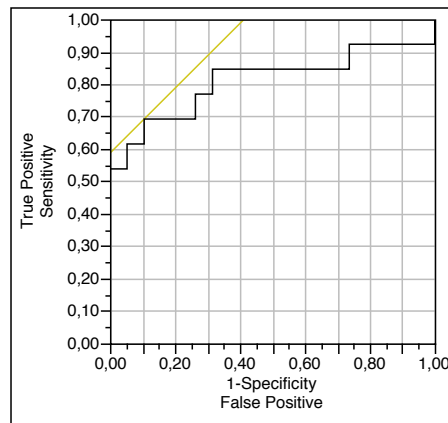


### V.5.c. Leucocitos e Hipotensión

El análisis multivariante mostró que hipotensión y leucocitos son predictores independientes de mortalidad.

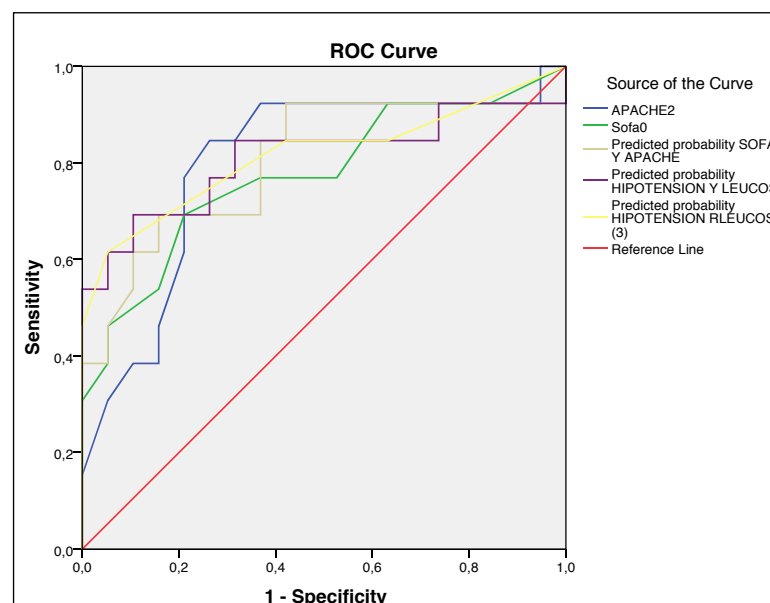
La curva ROC para la combinación de leucocitos (como variable continua) e hipotensión tuvo una ABC de 0,80972.

**Figura 18:** Curva ROC para Leucocitos (continua) e hipotensión



El análisis multivariante de los leucocitos ordenados en tres grupos (RLEUCOS (3)) combinados con la hipotensión, produjo una curva ROC con un ABC de 0,816. (**Figura 19** y **tabla 26**).

**Figura 19:** Curvas ROC para APACHE II, SOFA 0, combinación de SOFA y APACHE II, combinación de Leucocitos (continua) e hipotensión y combinación de RLEUCOS(3) e hipotensión.

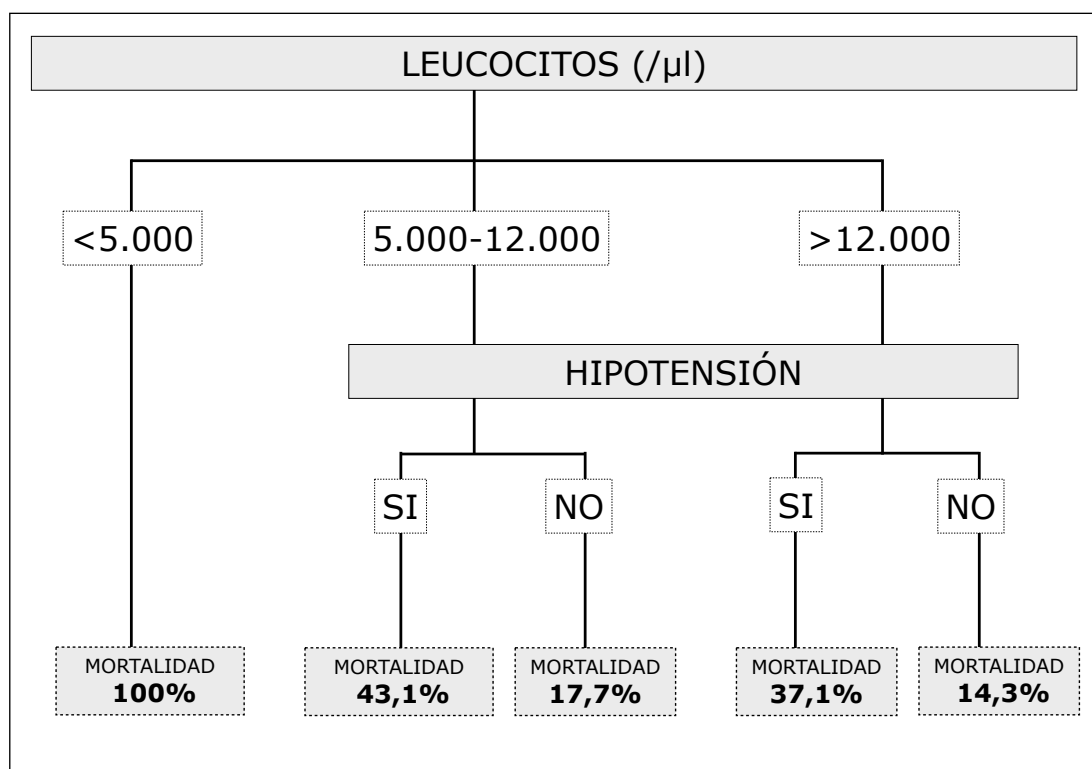


**Tabla 26:** Relación de áreas bajo la curva de las curvas ROC representadas en la figura anterior

Variable	Área Bajo la Curva (ABC)
APACHE II	0,800
SOFA 0	0,775
SOFA 0 y APACHE II	0,804
HIPOTENSIÓN y LEUCOCITOS	0,810
HIPOTENSIÓN Y RLEUCOCITOS (3)	0,816

El modelo que combina Leucocitos agrupados en 3 niveles e hipotensión queda recogido en el siguiente algoritmo.

**Figura 20:** Algoritmo del modelo que combina Leucocitos agrupados e hipotensión para predecir la mortalidad.



## **VI. Discusión**



## **VI.1. Justificación del estudio (o la necesidad de definir la población de enfermos críticos con INPB)**

Las INPB constituyen un grupo heterogéneo de patologías desde varios puntos de vista: nomenclatura, localización, profundidad de los tejidos afectados, microorganismos causales, curso clínico y pronóstico. La revisión de la literatura dedicada a las INPB permite detectar rápidamente la variedad de pronósticos, con series que comunican mortalidades desde el 6% hasta el 73%.

Esta variación extrema en el pronóstico de los pacientes con INPB recogidos en las publicaciones puede deberse, en nuestra opinión, a dos fenómenos probablemente complementarios:

- Por un lado, se podría pensar que una parte de los pacientes incluidos en los estudios (aquellos con supervivencias sorprendentemente favorables) fueron incluidos en las series de INPB cuando en realidad sufrían otra patología de clínica similar y mucha menor gravedad. Los criterios de inclusión de los estudios más antiguos se limitan a expresiones “todos los pacientes con diagnóstico de fascitis necrotizante (o gangrena de Fournier)”: queda a criterio de investigador y fuera de nuestro alcance lo que se considera INPB y lo que no. Otros estudios posteriores, utilizan como único criterio de inclusión la codificación según la CIE-9 en bases de datos electrónicas. En nuestra opinión, ésta es una buena aproximación para detectar los casos atendidos en un determinado centro (posee una buena sensibilidad); sin embargo, nos parece inaceptable que la inclusión

en un estudio se base únicamente en la codificación del caso: este sistema está sujeto a errores y puede verse sesgado por motivos ajenos a la clínica (recordemos que la asignación de medios a los servicios clínicos puede ir ligada a la complejidad de los diagnósticos - puede ser más rentable desde un punto de vista económico codificar a un paciente con celulitis como INPB). En nuestro estudio, 3 pacientes de los 78 codificados como INPB tenían otros diagnósticos más probables, y fueron, por tanto, excluidos.

- Por otro lado, las diferencias en el pronóstico podrían deberse a diferencias en la gravedad de los pacientes (asumiendo que el diagnóstico de INPB fuese adecuado): parece poco probable que los pacientes de los estudios con mortalidades del 6% y del 73% tuvieran parámetros de isogravedad equivalentes (y si fuera éste el caso, podríamos comparar, en condiciones inmejorables, el tratamiento recibido por ambos grupos). En nuestro estudio, nos vimos obligados a excluir 43 pacientes con diagnóstico de gangrena de Fournier porque no precisaron cuidados críticos (alguno de estos pacientes tuvo estancias hospitalarias menores de 4 días).

La idea de este estudio parte de nuestra práctica clínica, en la que hemos encontrado casos de INPB de una alta gravedad que no hemos visto representados en la bibliografía existente: pensamos que el paciente crítico con INPB constituye una población específica que debe ser definida. Para ello, hemos incluido en nuestro estudio aquellos pacientes codificados como fascitis necrosante o gangrena de Fournier que vieron su diagnóstico confirmado por anatomía patológica o hallazgos intraoperatorios inequívocos y que además precisaron cuidados críticos.

Hemos recogido los datos referentes a isogravedad y disfunción orgánica, para ampliar la evidencia disponible y permitir la comparación con otros



estudios, así como los datos relativos a la clínica, valores de laboratorio, anatomía patológica, tratamiento y desenlace clínico, con la idea de documentar los aspectos más relevantes de la evolución y el manejo de estos pacientes. Todas las variables recogidas se han comparado con el desenlace clínico, de cara a definir los factores determinantes de mortalidad en este grupo específico de pacientes.

## **VI.2. Características de la población del estudio**

Se han incluido para su análisis 32 pacientes consecutivos atendidos durante un periodo de 78 meses en el Hospital Universitario La Paz de Madrid, que presta servicio al área sanitaria 5 de la Comunidad de Madrid y sirve como centro de referencia nacional para el tratamiento de las quemaduras.

### **VI.2.a. Características basales y antecedentes personales**

La media de edad de la población del estudio fue mayor que la de la mayor parte de los estudios relevantes publicados hasta la fecha: frente a los 61 años de nuestro estudio las principales series comunican una edad media de entre 44 y 56 años (48, 56, 99, 111, 126). Esta diferencia en la edad puede explicarse por varios factores. En primer lugar, sólo se incluyeron en el estudio pacientes con una edad de 18 años o mayor, mientras que en diversos estudios se incluyeron casos en edad pediátrica (126). Por otro lado, las series publicadas tienen un porcentaje significativo de pacientes toxicómanos (99, 133) (el uso de drogas por vía parenteral es uno de los

factores de riesgo que se cita con más frecuencia en la literatura internacional), mientras que de los pacientes del estudio actual sólo uno tenía el antecedente de uso de drogas por vía parenteral. Este grupo de pacientes suele ser joven o de edad media, y su baja representación en nuestra muestra podría explicar, en parte, la mayor edad media del grupo del estudio.

La distribución por sexo de la población del estudio difiere de las series previamente publicadas. Si bien es cierto que hay una proporción mayor de varones en todas las series publicadas, el porcentaje suele aproximarse al 60% (48, 99) (frente al 78% de la serie actual). No se ha encontrado una explicación para este hecho.

Respecto a las comorbilidades más frecuentes:

- la prevalencia de la diabetes mellitus varía ampliamente entre las series publicadas (19% - 70%) (19, 48, 99). Nuestra serie de pacientes presentó diabetes en un 28% de los casos, en consonancia con los datos referidos.
- la hipertensión arterial no suele aparecer reflejada en las publicaciones dentro de la lista de comorbilidades; el estudio de Faucher et al. (19) comunica una prevalencia de hipertensión arterial del 23% (frente a un 33% de diabetes mellitus), inferior a la de nuestra serie.
- es digno de mención que un 24,8% de nuestros pacientes tenían como antecedente personal alguna patología intestinal que estuvo directamente relacionada con el cuadro de INPB. Se han comunicado diversas patologías e intervenciones sobre el tracto digestivo como

puertas de entrada para una INPB (65), pero la patología intestinal no aparece como factor de riesgo de INPB en las revisiones más recientes (22, 52).

### **VI.2.b. Presentación clínica**

Los signos y síntomas más frecuentes de la INPB en esta serie fueron el dolor, la tumefacción y el eritema. Se considera que el principal signo de alarma es el dolor (53), y en nuestra serie fue un hallazgo universal en todos los pacientes con sensibilidad conservada en el nivel afecto.

Recordemos que en los pacientes con lesión medular, es posible que no haya dolor, por lo que el nivel de sospecha debe ser alto en este grupo de pacientes.

Es significativo que los cambios cutáneos característicos de las INPB, con discoloración de la piel, aparición de bullas y necrosis franca, sólo fueron observados en un 48% de los pacientes atendidos en el servicio de Urgencias; en consecuencia, más de la mitad de los pacientes presentó la clínica local antes mencionada (dolor, eritema y tumefacción), que, en principio, es indistinguible de un cuadro de celulitis.

Debe tenerse en cuenta que la ausencia de cambios patognomónicos no permite excluir el diagnóstico de INPB.

Respecto a la clínica sistémica, la hipotensión fue más frecuente que la fiebre (65,4% frente a 44%).

Estos datos fueron concordantes con los estudios previamente publicados y permiten extraer varias conclusiones:

1. La ausencia de fiebre no permite descartar el diagnóstico de INPB.
2. Resulta más alarmante un paciente hipotenso con un cuadro de infección de partes blandas que uno febril.
3. La estabilidad hemodinámica tampoco permite descartar el diagnóstico de INPB.

En cuanto a las localizaciones anatómicas, cabe destacar que, a diferencia de otros estudios, este trabajo no incluye pacientes con infecciones necrosantes del territorio cervicofacial ni pacientes en edad pediátrica, lo que puede explicar las posibles diferencias con otras series publicadas (11, 13). De la distribución por sexos, es digno de mención que la afectación perineal fue mayoritariamente en hombres, mientras que la mayor proporción de mujeres se observó en la afectación del tronco.

### **VI.2.c. Valores analíticos**

La puntuación LRINEC media de los pacientes del estudio fue 7, un valor que se considera "sospechoso" de INPB. Cabe resaltar que un 25% de los pacientes del estudio tuvieron una puntuación LRINEC menor de 6. A este respecto debemos recordar que la puntuación fue desarrollada de forma retrospectiva y que nunca ha sido validada en un estudio prospectivo.

A pesar de la elevada proporción encontrada de falsos negativos en este estudio, un análisis detenido de los resultados de cada una de las variables

de la puntuación LRINEC tiene interés desde el punto de vista metodológico y supone un buen punto de partida para el médico que debe valorar las pruebas de laboratorio de un paciente con sospecha de INPB.

En primer lugar, los valores de Proteína C Reactiva (PCR) fueron elevados en proporción con los valores recogidos en el score; la alta puntuación otorgada por los autores a un nivel mayor de 150 mg/l (4 puntos) refleja la importancia de esta determinación en el proceso diagnóstico (88). De hecho, en el contexto clínico, consideramos que un paciente con clínica de infección de partes blandas no está correctamente estudiado si no se dispone de un valor de PCR.

Los valores séricos medios de hemoglobina, creatinina y glucosa del estudio son compatibles con lo propuesto en la escala LRINEC: un descenso del valor de hemoglobina y un aumento del nivel de creatinina y glucosa. El valor medio del sodio sérico se aproxima al límite inferior de la normalidad.

La evaluación de los recuentos leucocitarios ofrece otro panorama y constituye uno de los aspectos más relevantes de este estudio. A pesar de que el valor medio de leucocitos en plasma se encuentra por encima del límite de la normalidad (una alteración en el mismo sentido de la escala LRINEC), es imprescindible señalar que el rango de valores fue de 1.200 a 43.000 leucocitos / $\mu$ l, con pacientes con leucopenia (6 pacientes), leucocitos normales (7 pacientes) y leucocitosis (19 pacientes). Estos resultados contrastan con lo publicado en otras series (48, 56).

La amplia distribución de los valores de leucocitos en la serie, y el hecho de que un 40,6 % (13/32) de los pacientes incluidos en el estudio tuvieran valores normales o bajos de leucocitos hacen concluir que la mera ausencia

de leucocitosis no permite descartar el diagnóstico de INPB. Cabe señalar que los pacientes con leucopenia tuvieron niveles elevados de PCR.

No se dispuso de los valores de lactato y procalcitonina para una elevada proporción de los pacientes: los valores de que disponemos fueron elevados. La procalcitonina sólo estuvo disponible en el laboratorio de urgencias de nuestro centro durante la última parte del período del estudio, por lo que sólo se midió en los últimos pacientes de la serie. Son aún necesarios estudios clínicos con esta variable para poder evaluar su utilidad en las INPB.

#### **VI.2.d. Mortalidad, isogravedad y disfunción orgánica**

La mortalidad de la presente serie fue del 40,7%, un valor dentro del rango de las mortalidades comunicadas. En 1995, McHenry et al. (61) recogieron, de forma acumulativa, la mortalidad en 696 casos entre 1924 y 1994 y encontraron una mortalidad global del 34% (también comunicó la de su serie de 65 pacientes: 29%). Por otro lado, el trabajo de Soh et al. (112), de 2012, refiere una mortalidad del 9,3% en 45.913; este estudio tiene la grave limitación de haber sido llevado a cabo únicamente a partir de una base de datos anónima que utiliza las codificaciones al alta de 1.044 centros de todo Estados Unidos.

Dada la enorme variabilidad en las tasas de mortalidad publicadas, parece razonable utilizar un score de isogravedad para comparar resultados teniendo en cuenta la gravedad de los pacientes al ingreso. El estudio de Anaya et al. (130) de 2005, tuvo una mortalidad del 20%, con un APACHE II medio de 19. El trabajo de Yilmazlar et al. (134), de 2007, encontró una mortalidad del 49% en un grupo de 67 pacientes con un APACHE II medio de 14.

La disfunción orgánica al ingreso, valorada mediante la escala SOFA, fue principalmente a expensas de disfunción hemodinámica (SOFA cardiovascular medio al ingreso = 2) y renal (SOFA renal medio al ingreso = 1). En las primeras 48 horas, el valor medio de SOFA (SOFA a las 48 horas) aumentó 1 punto principalmente a expensas del sistema respiratorio y de la coagulación.

Estos datos permiten bosquejar la evolución de la disfunción orgánica en estos pacientes, con un predominio del fallo hemodinámico y renal en el ingreso en UCI y el posterior deterioro del sistema respiratorio y de la coagulación en las primeras 48 horas desde el ingreso.

## **VI.3. Factores asociados con la mortalidad**

### **VI.3.a. Características basales y antecedentes personales**

La mortalidad según sexo fue de un 36% para los hombres y de un 57% para las mujeres; esta diferencia no alcanzó el nivel de significación estadística. La asociación del sexo con la mortalidad en las INPB no ha sido detectada de forma constante: hay trabajos que encuentran diferencias estadísticamente significativas (56) y otros que comunican mortalidades equivalentes entre ambos sexos (130).

Nuestro estudio no encontró diferencias de edad entre supervivientes y fallecidos. La edad ha sido descrita como factor de riesgo para la mortalidad en las INPB, aunque no de forma constante. Diversos estudios encuentran

un punto de corte en los 60 años de edad (50): Elliott et al. (56) encontraron una diferencia estadísticamente significativa entre la mortalidad de los pacientes con INPB mayores y menores de 60 años (44,3% frente a 16,8%) y Yilmazlar et al. (134) refieren un OR = 3,8 para la mortalidad en pacientes mayores de 60 años.

Al estratificar los datos de nuestro estudio en mayores y menores de 60 años, encontramos mortalidades de 43% y 38,5% respectivamente. Estos resultados están en consonancia con los publicados por Anaya et al. en 2005 (99).

Los antecedentes personales incluidos en el estudio no presentaron una relación estadísticamente significativa con la mortalidad. Nos parece reseñable que la diabetes mellitus, publicada en algún estudio como factor de riesgo de mortalidad (126), no se asoció con un aumento de riesgo de fallecimiento en el presente trabajo.

Se debe tener en cuenta que el presente estudio no recoge una variable combinada de "inmunosupresión". Aunque se ha encontrado una asociación entre este factor y la mortalidad en los pacientes con INPB, conviene destacar que la definición de esta variable varía de unos estudios a otros, lo que dificulta enormemente su traslado a la práctica clínica.

Las definiciones de inmunosupresión de varios estudios se muestran a continuación:

- "Los pacientes fueron considerados inmunosuprimidos si su sistema inmune era deficiente por alguna enfermedad o por acción de algún fármaco" (126)



- “Diabetes mellitus, disfunción hepática, insuficiencia renal crónica ó cáncer” (127)
- “ [...] no sólo poblaciones tradicionales (VIH y transplantados) sino también pacientes con una función de barrera disminuida (traumatismo), estado nutricional deteriorado (alcoholismo) y función neutrofílica deteriorada (diabetes)” (82).

Por otro lado, se ha descrito que el número de comorbilidades puede tener un valor pronóstico: más comorbilidades en el grupo de fallecidos (1,5 frente a 1) (46) o mayor mortalidad con dos o más comorbilidades (48).

La utilidad de estos datos es dudosa, puesto que no se aporta una lista de comorbilidades a la que atenerse a la hora de valorar a un paciente específico (podría argumentarse que, con el enfoque de estos estudios, tendría el mismo peso en el pronóstico la combinación de VIH y linfoma cerebral que la de dermatitis atópica y artrosis).

Por este motivo, la valoración del número de comorbilidades no ha sido incluida en el diseño del estudio.

### **VI.3.b. Presentación clínica**

No se encontraron diferencias entre la clínica local de fallecidos y supervivientes. Resulta especialmente llamativo que los cambios cutáneos propios de la INPB establecida (53) aparecieron prácticamente en igual proporción en ambos grupos de pacientes.

#### Fiebre

La fiebre fue constatada en la urgencia en el 63% de los supervivientes y en el 25% de los fallecidos. Esta diferencia mostró una tendencia a la significación estadística ( $p= 0,066$ ). Según los datos de nuestra serie, la fiebre sería un factor protector frente a la mortalidad (reduciendo 5 veces el riesgo de mortalidad).

Este hallazgo concuerda con otros estudios que han encontrado una mayor temperatura corporal media en los supervivientes (56, 131) y una mayor prevalencia de la fiebre entre los supervivientes (60% frente a 28,5%) (40).

La asociación entre fiebre y supervivencia parece un hecho constatado, para el que se podrían plantear varias explicaciones:

- En primer lugar, el exceso de mortalidad en los pacientes afebriles podría deberse a que estos tardasen más en buscar atención médica, y en el momento de su ingreso en la urgencia se encontraran en una etapa más avanzada de la enfermedad. A favor de esta hipótesis se puede señalar que de los pacientes con fiebre el 40% tenía cambios cutáneos “avanzados” frente a un 56% de los pacientes afebriles.

- Asimismo, se podría atribuir la diferencia en supervivencia a una mayor dificultad diagnóstica, que podría retrasar el tratamiento (no parece evidente proponer una etiología infecciosa cuando el paciente se encuentra afebril). Otra explicación, con un matiz diferente, podría ser una menor convicción del equipo médico: en este sentido, hemos observado que la primera cirugía fue agresiva con más frecuencia en aquellos casos que tuvieron fiebre en la presentación. Es decir, aunque se sospechó el diagnóstico y se decidió intervenir, la resección quirúrgica fue más limitada - recordemos que el tratamiento adecuado de la INPB es el desbridamiento radical, una cirugía altamente mutilante, y cuya indicación obliga al cirujano a escoger entre opciones nada gratas.
- Por último, se podría plantear una hipótesis alternativa: en lugar de atribuir la diferencia de mortalidad entre pacientes con y sin fiebre a factores temporales (evolución de la enfermedad) o asistenciales (retraso en el diagnóstico o tratamiento menos agresivo), podemos preguntarnos si la ausencia de un mecanismo adaptativo como la fiebre puede indicar una diferencia cualitativa en la respuesta inmune a la infección. De esta manera, la mayor mortalidad de los pacientes afebriles podría deberse a una respuesta inmunológica atenuada o inadecuada.

Independientemente del proceso que medie la relación observada entre la temperatura corporal y la mortalidad, una temperatura corporal normal o baja no sólo no descarta una INPB, sino que además constituye un signo de mal pronóstico si el diagnóstico se confirma.

### Hipotensión

El presente trabajo mostró que una presión arterial sistólica (PAS) menor de 90 mmHg en Urgencias se asoció con un riesgo 7,5 veces mayor de fallecimiento en pacientes con INPB.

Las series publicadas corroboran este hallazgo, encontrando menor PAS media entre los fallecidos (56), mayor mortalidad entre los pacientes con PAS < 90 mmHg (70, 131) y mayor mortalidad y amputación en los pacientes con shock al ingreso (99).

La hipotensión en la urgencia caracteriza a un subgrupo de pacientes con INPB con peor pronóstico. Es importante recalcar que esta variable identifica únicamente a los pacientes con PAS < 90 mmHg en el momento de ser valorados; otras variables incluidas en el estudio recogen la evolución hemodinámica de los pacientes una vez ingresados (drogas vasoactivas, SOFA).

De nuevo, nos preguntamos si los pacientes que estuvieron hipotensos en la urgencia llegaron en un momento más tardío dentro de la evolución de su cuadro o si se trata de un subgrupo con una respuesta menos adaptativa a la INPB.

De forma llamativa, no se observaron diferencias en la agresividad del tratamiento quirúrgico entre pacientes con y sin hipotensión, por lo que no puede atribuirse el exceso de mortalidad observado a diferencias en el tratamiento.

### Localización

Se observaron diferencias en la mortalidad de los pacientes según su localización (en orden decreciente: extensa, tronco, periné, miembro inferior). El único paciente con afectación del miembro superior sobrevivió.

Este trabajo encontró que la afectación extensa se asoció a la mortalidad más alta. Todos los pacientes de este grupo de peor pronóstico tenían antecedentes de patología intestinal, y presentaron cultivos en los que el crecimiento fue de flora polimicrobiana, lo que resulta compatible con que la fuente de microorganismos fuera el tracto gastrointestinal.

En la literatura dos estudios valoran la extensión como factor pronóstico:

- Elliott et al. (56) calculan la superficie corporal afectada y encuentran una diferencia estadísticamente significativa entre fallecidos y supervivientes (13% frente a 6,9%). Este estudio no hace constar cómo se definió la afectación (¿extensión del eritema, extensión de la necrosis, extensión de la afectación profunda?) ni en qué momento se valoró la superficie (¿ingreso en urgencias, primera cirugía, tras el último desbridamiento?). Nosotros encontramos varias dificultades a la hora de plantear la valoración cuantitativa de la superficie corporal: el dato numérico, que no hubiera pasado de ser una estimación visual de la primera resección, no estaba disponible en una parte sustancial de los protocolos quirúrgicos; por otro lado, se debe tener en cuenta que la INPB es un proceso evolutivo, por lo que la afectación inicial aparente puede ser mucho menor que la superficie total desbridada al completar el tratamiento. Ante la imposibilidad de conseguir una estimación fiable de este dato se decidió excluirlo del diseño.

- Yilmazlar et al. (134) definieron la afectación extensa como aquella que superó el límite representado entre dos áreas contiguas en la gráfica de Lund y Browder y encontraron que se asociaba de forma significativa con la mortalidad. Esta definición resulta más operativa que la anterior ("si la enfermedad queda confinada a una área se considera localizada") al tener en cuenta la evolución del cuadro en su definición. Como limitaciones cabe señalar que la gráfica de Lund y Browder no está concebida como una representación de compartimentos anatómicos y que la traducción a una gráfica de la afectación (especialmente de la zona del periné, que no aparece representada) es hasta cierto punto arbitraria.

No hay acuerdo sobre qué tiene peor pronóstico: la afectación del miembro inferior o la del periné. Golger et al. (126) encontraron que la afectación perineal se asociaba con los peores desenlaces clínicos, mientras que Anaya et al. (99) encontraron peor pronóstico en la afectación de las extremidades. Tras una revisión detenida de ambos trabajos, hemos encontrado una diferencia llamativa en la prevalencia del uso de drogas por vía parenteral. El trabajo de Anaya, que encuentra peor pronóstico en la afectación periférica (que también es el sitio preferente para la inyección de drogas), tuvo un 25% de usuarios de drogas por vía parenteral, mientras que el trabajo de Golger, que observa peores desenlaces con la afectación del periné, sólo tuvo un 3% de ADVP. De forma llamativa, nuestro estudio tuvo la misma prevalencia de ADVP (3,01%) y encontró, como en el trabajo de Golger, peor pronóstico si la afectación fue perineal.

La comparación de las localizaciones según los microorganismos aislados mostró que aquellas localizaciones con peor pronóstico tuvieron un

predominio de crecimiento polimicrobiano. Sin embargo, no hubo diferencias en la mortalidad según el tipo de cultivo (fue del 44,4% para ambos tipos).

Asimismo, hemos observado que, a pesar de encontrar una mortalidad mayor en el sexo femenino, la proporción de mujeres es mayor entre los pacientes con afectación del tronco, que tiene menor mortalidad.

De estas dos observaciones deducimos que la localización anatómica tiene más peso en la mortalidad que el tipo de microorganismo implicado y el sexo del paciente.

### **VI.3.c. Anatomía patológica**

Los resultados obtenidos en el estudio, pese a no alcanzar la significación estadística, fueron compatibles con los datos publicados por Bakleh et al (136). Este estudio encontró una relación inversa entre la cantidad de células inflamatorias presentes en la preparación histológica y la mortalidad de los pacientes.

Ante estos resultados cabe plantear una reflexión análoga a la planteada para la asociación de fiebre e hipotensión y mortalidad: ¿se tratan de pacientes en distintos estadios de la enfermedad o la diferencia en el pronóstico puede deberse a una diferencia cualitativa en la respuesta inmunológica?

### **VI.3.d. Variables analíticas**

#### Hemoglobina

Los pacientes del estudio que fallecieron presentaron niveles de hemoglobina menores que los supervivientes. Esta diferencia presentó una tendencia hacia la significación estadística ( $p = 0,061$ ).

Otros estudios han encontrado tanto niveles superiores de hemoglobina en los supervivientes (56) como niveles de hematocrito más elevado en los fallecidos (99).

#### Proteína C reactiva

Se detectaron niveles mayores de PCR en los pacientes que fallecieron (244 mg/l frente a 176,8 mg/l) con una tendencia a la significación estadística. No se ha descrito previamente una posible asociación entre el valor de PCR y el pronóstico en pacientes con INPB.

#### Sodio sérico

Los pacientes que sobrevivieron tuvieron menores valores de natremia que los fallecidos (valores de hiponatremia y en límite inferior de la normalidad frente a valores normales). Esta diferencia mostró una tendencia a la significación estadística, con  $p = 0,097$ . Los estudios de Anaya et al. (99) y Yaghoubian et al. (131) no encontraron diferencias en la natremia de supervivientes y fallecidos (todos con valores por debajo de la normalidad). Yaghoubian et al. (131) encontraron que, en pacientes con niveles de lactato por debajo de 54,1 mg/dl, una natremia normal se asoció con una mortalidad del 0% (frente a una mortalidad del 19% con hiponatremia).



### Creatinina

El valor de la creatinina sérica fue mayor en los pacientes fallecidos, aunque la diferencia no alcanzó el nivel de significación estadística (fallecidos: 1,84 mg/dl, supervivientes: 1,46 mg/dl,  $p = 0,102$ ). El estudio de Anaya encontró mayores valores de creatinina en los fallecidos (2,3 mg/dl frente a 1,44 mg/dl), al igual que el de Anaya (2,3 mg/dl frente a 1,44 mg/dl), mientras que el trabajo de Lee encontró una mayor proporción de pacientes con creatinina por encima de 1,6 mg/dl entre los fallecidos (57% frente a 12,8%).

### Glucosa

Los pacientes del presente estudio que sobrevivieron presentaron mayores valores de glucemia que los fallecidos; esta diferencia mostró una tendencia a la significación estadística (169 mg/dl frente a 118 mg/dl,  $p = 0,081$ ). La glucemia no aparece descrita como factor asociado a la mortalidad en las publicaciones previas.

### Leucocitos

Los recuentos leucocitarios al ingreso fueron mayores en los pacientes que sobrevivieron (17.901 frente a 10.992) y esta diferencia fue estadísticamente significativa. El análisis de la variable leucocitosis como variable continua encontró una mejora de la supervivencia con el incremento del recuento leucocitario en todo el rango de valores (OR por Unidad 0,9998).

El análisis de la supervivencia estratificado en tres grupos según los leucocitos al ingreso (leucopenia, leucocitos normales, leucocitosis), encontró

una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con recuentos por debajo de 5.000 leucocitos / $\mu$ l (100%). La mortalidad fue mayor en los pacientes con recuentos normales que en aquellos con leucocitosis.

Los datos de mortalidad según recuento leucocitario contrastan con los datos publicados por otros grupos:

- Anaya et al (99) encontraron mayores recuentos en los fallecidos (29.500 / $\mu$ l [desviación estándar: 23.000 / $\mu$ l] frente a 18.000 / $\mu$ l [desviación estándar: 10.000 / $\mu$ l]).
- Yaghoubian et al. (131) comunicaron recuentos mayores entre los fallecidos (26.800 / $\mu$ l frente a 18.300 / $\mu$ l). De este trabajo resulta llamativo que ningún paciente (de 124) tuvo valores de leucopenia (el valor mínimo fue de 11.300 leucocitos / $\mu$ l).
- Elliott et al. (56) encontraron recuentos equivalentes entre supervivientes y fallecidos (18.000 / $\mu$ l frente a 18.400 / $\mu$ l).

Por otro lado, otros trabajos presentan datos concordantes con los del estudio actual: Lee et al. (127) encontraron que un 28% de los pacientes fallecidos en su estudio tenían menos de 4.000 leucocitos / $\mu$ l al ingreso, frente a un 5% de los supervivientes y Tsai et al. (39) encontraron menores recuentos leucocitarios en los fallecidos.

En nuestro estudio, los valores más bajos de leucocitos al ingreso no sólo se asociaron con una mayor mortalidad; también se observó que los pacientes con menores valores de leucocitos tuvieron las puntuaciones más altas en los índices de isogravedad y disfunción orgánica. La correlación inversa entre

recuento leucocitario y gravedad y disfunción orgánica se observó para todos los valores de leucocitos, si bien los coeficientes de correlación no fueron mayores de 0,5.

De hecho, la comparación de los grupos con valores extremos de leucocitos en sangre mostró que los pacientes con leucopenia tuvieron mayor gravedad, mayor disfunción multiorgánica al ingreso, empeoramiento de su función orgánica en las primeras 48 horas y una mortalidad muy superior a la de los pacientes con leucocitosis por encima de 25.000 leucocitos / $\mu$ l, sin que esta diferencia pudiese atribuirse a diferencias en el tratamiento quirúrgico.

De esta forma, en el presente estudio, los valores decrecientes de leucocitos al ingreso se asociaron a peores puntuaciones de APACHE II al ingreso, a mayor disfunción orgánica en el ingreso en la Unidad de Críticos, a mayor disfunción orgánica a las 48 horas del ingreso y a mayor mortalidad.

#### Puntuación LRINEC

Este estudio no encontró asociación entre la puntuación LRINEC y el pronóstico de los pacientes con INPB. El único estudio publicado que ha encontrado asociación entre la puntuación LRINEC y la mortalidad, fue publicado por Su et al. (90) en 2008. Este trabajo tiene la limitación de utilizar como único criterio de inclusión la codificación del diagnóstico de los pacientes, en lugar de utilizar criterios clínicos o anatomopatológicos, más relevantes y con menor riesgo de sesgo. Estos autores encontraron que los pacientes con LRINEC mayor de 6 tenían mayor mortalidad que aquellos con LRINEC menor de 6 (21% frente a 11%). La validez de los resultados de este estudio es cuanto menos cuestionable; podría argumentarse que tal vez se incluyeron pacientes en el estudio que no habrían cumplido criterios de inclusión más estrictos, y que, por tanto, la alta proporción de pacientes con

LRINEC < 6 (cerca del 50%) y la baja mortalidad de este grupo (11%) podrían deberse a que no todos los pacientes de ese grupo tenían una INPB.

De nuestro estudio cabe destacar el hecho de que, a pesar de no haber encontrado diferencias entre las puntuaciones LRINEC globales de supervivientes y fallecidos, se han observado diferencias en las puntuaciones individuales (todas con  $p < 0,15$ ). Resulta especialmente llamativo que los pacientes fallecidos han presentado valores de leucocitos, sodio y glucosa con una tendencia opuesta a la que describe la puntuación LRINEC. Se podría plantear la hipótesis de que en nuestro grupo de estudio, los pacientes fallecidos fueron aquellos con una respuesta menos adaptativa a la INPB: pacientes con mayor disfunción orgánica al ingreso, incapaces de responder a la infección con la tríada de leucocitosis, hiponatremia e hiperglucemia.

#### Lactato

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de lactato entre supervivientes y fallecidos, probablemente por el bajo número de casos con valores disponibles.

### **VI.3.e. Tratamiento de soporte orgánico**

Los pacientes que recibieron drogas vasoactivas tuvieron una mortalidad mayor. Es destacable que no hubo fallecidos entre aquellos que no precisaron soporte hemodinámico.

La ventilación mecánica se asoció con un riesgo 8,6 veces mayor de fallecimiento. La asociación entre ventilación mecánica y mortalidad se

explica porque el deterioro orgánico de los pacientes con mala evolución suele hacer que estos sean intubados y ventilados mecánicamente. Desde un punto de vista clínico, se debe tener en cuenta que un paciente que no precise ventilación mecánica en ningún momento tiene un pronóstico sensiblemente mejor.

El 75% de los pacientes que recibieron drogas vasoactivas requirieron ventilación mecánica. Por otro lado, ninguno de los pacientes que no recibieron inotropos precisó soporte respiratorio.

### **VI.3.f. Tratamiento quirúrgico**

En nuestra práctica clínica no hemos encontrado diferencias de opinión entre los facultativos de las distintas especialidades en cuanto al momento adecuado para operar: hay acuerdo en que la cirugía debe ser emergente.

Sin embargo, una vez indicada la cirugía, se observan diferencias en la actitud terapéutica: una vez confirmado el diagnóstico, el cirujano puede optar por hacer un desbridamiento agresivo (tal y como aparece descrito en las revisiones sobre el tema (22, 52)) o llevar a cabo una incisión de descarga, una fasciotomía o una resección más limitada, sin abarcar todo el tejido afecto. Puesto que éste es el principal punto de debate en nuestro medio, decidimos definir una variable que recogiese el tipo de cirugía realizada. Hemos encontrado que un primer desbridamiento agresivo se asocia con una mejor supervivencia, con una tendencia a la significación estadística ( $p = 0,07$ ).

Asimismo, hemos observado que la primera cirugía fue agresiva con mayor frecuencia en los pacientes con cambios cutáneos avanzados (86,7% frente a 50%,  $p = 0,054$ ). Este hecho probablemente tenga su explicación en que una vez se presentan los cambios cutáneos patognomónicos de las INPB, la indicación de una cirugía agresiva parece incuestionable, mientras que en pacientes que todavía no han presentado estos cambios, pueden aparecer diferencias de opinión.

La asociación entre el tratamiento quirúrgico y la mortalidad está en consonancia con los datos previamente publicados, y complementa la evidencia disponible, puesto que los aspectos valorados varían de una publicación a otra:

- El estudio de Bilton et al. (98) de 1998 encontró que una cirugía “inadecuada o retrasada” se asociaba a una mayor mortalidad, aunque la definición exacta de inadecuada o retrasada no viene definida en la publicación.
- Ettalbi et al. (3) hablan de mayor riesgo de mortalidad con el retraso del tratamiento, sin definir este retraso ni aportar datos numéricos.
- McHenry et al. (61) encontraron mayores tiempos (en horas) desde el ingreso hasta la cirugía en los fallecidos (90 horas frente a 25 horas).
- Wong et al. (48) encontraron menor supervivencia con mayores tiempos (en días) transcurridos desde el inicio de los síntomas hasta la cirugía (con una gráfica de Kaplan-Meier).

- Chen et al. (60) encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo (en días) transcurrido desde el inicio de la clínica hasta la cirugía entre fallecidos (5,6 días) y supervivientes (3,5 días) con gangrena de Fournier.
- De forma llamativa, Endorf et al. (46) refieren que los supervivientes de su estudio tuvieron mayores tiempos (en días) hasta su llegada a urgencias y hasta la cirugía (supervivientes: 4,2 y 5,6 días frente a fallecidos: 3 y 3,6 días). Este dato, que parece contrastar con toda la literatura publicada, pretende expresar que los pacientes que fallecieron se encontraban en peor situación, lo que hizo que buscasen atención médica y fueran tratados antes. No consideramos que este estudio cuestione que un tratamiento precoz es obligatorio en esta patología.

### **VI.3.g. Isogravedad**

Se ha observado una asociación entre la puntuación APACHE II al ingreso y la mortalidad en este estudio, con una mortalidad creciente cuanto mayor fue la puntuación. Se debe recordar que este score fue desarrollado por Knaus et al. (137) como una herramienta para la auditoría de las unidades de cuidados críticos: permite comparar la mortalidad de dos centros distintos, al proporcionar un valor en función de la gravedad. A pesar de esto, existen numerosas publicaciones en las que se pone APACHE II en relación con el pronóstico (dos de ellas dedicadas a la INPB).

Anaya et al. (130) comunicaron que una puntuación APACHE II mayor de 20 multiplicaba el riesgo de fallecimiento por 14. Yilmazlar et al. (134) llevaron a cabo un análisis ROC de la variable APACHE II respecto a la mortalidad y

encontraron que el valor umbral para la mortalidad estaba en 13 puntos; además vieron que la mortalidad en pacientes con un APACHE II superior a 20 era del 100%. En nuestro grupo, la mortalidad de los pacientes con APACHE II mayor de 20 fue del 66,7%.

Independientemente de la utilidad o fiabilidad de la puntuación APACHE II a la hora de definir el pronóstico de un paciente individual, el interés de este parámetro es indudable, ya que proporciona información sobre la gravedad de los grupos de pacientes de las diferentes series permitiendo comparar las tasas de mortalidad entre distintos centros.

#### **VI.3.h. Disfunción orgánica**

Son pocos los estudios sobre INPB que han tenido en cuenta la disfunción orgánica y ninguno de los previamente publicados ha valorado la puntuación SOFA. Anaya et al. valoraron la disfunción orgánica en su estudio, encontrando que una puntuación en la escala MODS de más de 5 en las primeras 24 horas multiplicaba por 16 el riesgo de fallecer.

La puntuación SOFA tiene la ventaja de ser una puntuación evolutiva, cuyo curso temporal aporta información pronóstica y que además asigna puntuaciones desglosadas a cada sistema orgánico, permitiendo conocer qué órganos participan, y en qué medida, en la disfunción orgánica de un paciente.

En nuestro estudio, los pacientes fallecidos se caracterizaron por tener mayor disfunción orgánica al ingreso, por empeorar en las primeras 24 horas y por



tener - lógicamente - mayor disfunción orgánica a las 48 horas, mientras que los supervivientes ingresaron con menor disfunción orgánica y no empeoraron.

El análisis de las puntuaciones desglosadas de los pacientes del estudio aporta información adicional sobre las características de los fallecidos y supervivientes al ingreso y durante sus primeras 48 horas en la unidad de cuidados críticos:

1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la disfunción respiratoria al ingreso (aunque hubo una tendencia a la significación estadística); sin embargo, los pacientes que fallecieron empeoraron desde el punto de vista respiratorio en las primeras 48 horas. Este hecho queda también recogido por la variable dicotómica ventilación mecánica (sí o no), que mostró una fuerte asociación con la mortalidad.
2. No hubo diferencias en la disfunción circulatoria de supervivientes y fallecidos al ingreso en la UCI. En cambio, sí hubo diferencias estadísticamente significativas en el curso evolutivo: los fallecidos empeoraron en las primeras 48 horas, y al cabo de ese tiempo, tuvieron un estado hemodinámico sensiblemente peor. Se debe recordar que se han incluido otras variables que estudian el estado hemodinámico, complementarias al SOFA vascular: la hipotensión, que recoge la presencia de una PAS < 90 mmHg en la Urgencia y el uso de drogas vasoactivas (sí o no) durante el ingreso. Ambas variables mostraron asociación con la mortalidad. Lejos de ser redundante, la puntuación SOFA amplía la información al aportar datos sobre la

hipotensión, el uso de inotropos (fármaco y dosis) y la evolución temporal de la inestabilidad hemodinámica.

3. Los pacientes que fallecieron tuvieron niveles más bajos de plaquetas a las 48 horas.
4. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la puntuación SOFA renal al ingreso entre supervivientes y fallecidos; los fallecidos se caracterizaron por un tener peor función renal a las 48 horas. Conviene recordar que la valoración de la creatinina al ingreso mostró valores más altos en los pacientes que acabaron falleciendo, sin embargo, esta diferencia no alcanzó la significación estadística y no fue suficiente para que la puntuación SOFA detectase diferencias al ingreso.

En resumen:

- Todos los pacientes con INPB se caracterizaron por tener una disfunción orgánica con predominio de la inestabilidad hemodinámica en el momento de su ingreso en la unidad de cuidados críticos
- Los pacientes que fallecieron se caracterizaron por empeorar desde el punto de vista respiratorio (frente a los supervivientes, que no empeoraron) empeorar desde el punto de vista hemodinámico (frente a los supervivientes, que mejoraron), llegar a tener valores más bajos de plaquetas, y llegar a tener peor función renal en las primeras 48 horas desde su ingreso en la unidad de críticos.

## **VI.4. Características diferenciales de los fallecidos**

En nuestro trabajo, hemos encontrado que los pacientes que fallecen comparten una serie de características que los diferencian de los supervivientes: nos preguntamos si estas diferencias pueden revelar que las respuestas sistémicas de unos y otros pacientes ante la INPB son fundamentalmente distintas.

Parece claro que el conjunto de los pacientes con INPB presenta una infección grave que se acompaña de una intensa repuesta inflamatoria sistémica.

En el momento del ingreso en la Unidad de Cuidados Críticos, tanto los supervivientes como los fallecidos se caracterizan por tener una disfunción hemodinámica (aunque los pacientes que fallecen tienen más disfunción orgánica). En las siguientes 48 horas de ingreso, los supervivientes mejoran desde el punto de vista fisiológico, mientras que los pacientes fallecidos empeoran, desarrollando plenamente un síndrome de disfunción multiorgánica.

Desde un punto de vista teórico, la secuencia inicial de acontecimientos está clara: la infección condiciona un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Este síndrome fue definido por la conferencia de consenso de dos sociedades de cuidados críticos norteamericanas (American College of Chest Physicians y Society of Critical Care Medicine) en 1992 (142); se debe cumplir más de un criterio de los expuestos a continuación para poder hablar de SIRS:

1. Temperatura corporal de más de 38°C o menos de 36°C,
2. frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto,
3. taquipnea (más de 20 respiraciones por minuto) o hiperventilación (PaCO<sub>2</sub> de menos de 32 mmHg),
4. y alteración del recuento leucocitario: más de 12.000 leucocitos / $\mu$ l, menos de 4.000 leucocitos / $\mu$ l o más de un 10% de neutrófilos inmaduros.

Se debe tener en cuenta que estos cambios deben representar una alteración aguda desde la línea de base, en ausencia de otra causa conocida para estas alteraciones. El cuadro de SIRS producido en respuesta a una infección se conoce como sepsis.

La persistencia de la respuesta inflamatoria conduce al desarrollo de un síndrome de disfunción multiorgánica (secundario), que representa el extremo de mayor gravedad en el espectro de la sepsis / SIRS. Inicialmente, la disfunción es hemodinámica, en forma de hipotensión asociada a la sepsis o shock séptico, y, de forma relativamente precoz, se produce una disfunción respiratoria y de otros órganos.

En nuestro estudio hemos encontrado que los pacientes que acabaron falleciendo presentaron una serie de características comunes que los diferencian de los supervivientes, aparte de los peores parámetros de isogravedad y disfunción orgánica.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes fallecidos se caracterizaron por tener hipotensión y menor temperatura corporal; desde el punto de vista analítico, por tener valores de PCR más altos, recuentos leucocitarios más bajos, glucemias normales o bajas y natremias normales; y desde el punto de vista histológico, por menor presencia de células inflamatorias en el tejido infectado (si bien contamos con un número limitado de muestras histológicas, los datos publicados apuntan en el mismo sentido).

A primera vista, resulta llamativo que los pacientes que fallecieron presentaron tanto menor temperatura corporal como recuentos leucocitarios más bajos: de las alteraciones recogidas para estas variables en la definición del SIRS, ambas fueron en el sentido pauciinmunitario. Ante esta constatación, nos preguntamos si dentro de la respuesta inflamatoria sistémica frente a la INPB, puede haber un grupo de pacientes que tengan una respuesta menos adaptativa, en la que una respuesta inmunitaria limitada se acompañe de mayor disfunción orgánica.

Consideramos que los hallazgos de nuestro trabajo y del estudio de Bakleh et al. (136) en relación a las características histológicas, también apuntan en este mismo sentido: los pacientes fallecidos tienen una respuesta inmune menos intensa o eficaz frente a la infección - las preparaciones de los pacientes con peor pronóstico se caracterizan por infiltrados inflamatorios escasos o ausentes y por la presencia de bacterias visibles en la tinción del tejido (esto apunta hacia una incapacidad, al menos relativa, para eliminar la infección).

Se ha descrito un patrón de respuesta sistémica complementario al SIRS, el síndrome de respuesta compensatoria anti-inflamatoria, cuyo acrónimo en inglés es CARS (143, 144). Esta respuesta se describió en un principio como

la forma de desactivación del SIRS, aunque actualmente se considera que es una respuesta distinta e independiente. El CARS se caracteriza por:

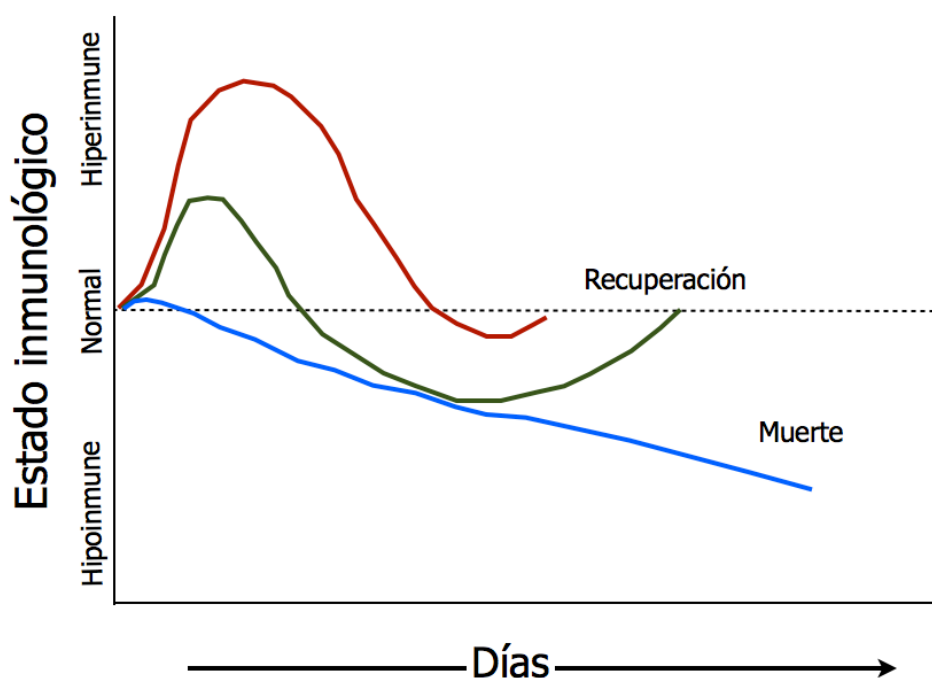
1. Reducción de los linfocitos por apoptosis.
2. Menor liberación de citokinas por los monocitos al ser estimulados.
3. Menor número de receptores presentadores de antígeno en los monocitos (HLA-DR < 30%).
4. Expresión de citokinas como IL-10, que suprimen la expresión de TNF.

y desde el punto de vista clínico, por:

5. Anergia cutánea
6. Hipotermia
7. Leucopenia
8. Susceptibilidad a la infección
9. Incapacidad para eliminar la infección

Se considera que la magnitud relativa de la respuesta antiinflamatoria (CARS) frente a la respuesta proinflamatoria (SIRS) es lo que acaba determinando la supervivencia o mortalidad de un paciente con sepsis.

**Figura 21.** Gráfica que compara tres patrones de respuesta inmune: hiperinmune (en rojo), modulada (en verde) y predominantemente antiinflamatoria (en azul). Modificada de Ward et al. (2008) (144)



De esta manera, se podría argumentar que el grupo de pacientes fallecidos en nuestro estudio presentó una respuesta con menor predominio del SIRS: una respuesta sin fiebre, con niveles bajos de leucocitos tanto en sangre como en el tejido, incapaz de eliminar las bacterias del tejido, con un predominio de la hipotensión y además, carente de las alteraciones bioquímicas que se consideran propias de la respuesta hiperinmune a la INPB: frente a la hiponatremia e hiperglucemia que se suelen encontrar en los pacientes con INPB (y que en nuestro estudio se detectaron en el grupo de supervivientes), los pacientes fallecidos presentaron natremias normales y glucemias normales o mínimamente disminuidas.

Entendemos que los datos obtenidos en nuestro estudio no son bajo ningún concepto suficientes para concluir que el predominio de una respuesta del tipo del CARS es el principal determinante de la mortalidad en los pacientes con INPB. Sin embargo, pensamos que los resultados obtenidos son llamativos y que estaría justificado incluir la medición de los HLA-DR monocitarios en plasma en el diseño de un estudio prospectivo sobre las INPB.

## **VI.5. Predicción de la mortalidad**

### **VI.5.a. Variables individuales**

El análisis univariante mediante curvas ROC de las variables recogidas en el estudio encontró que las dos variables con mayor capacidad de discriminación para la mortalidad fueron la puntuación SOFA a las 48 horas (con un área bajo la curva de 0,8688) y el incremento en la puntuación SOFA en las primeras 48 horas ( $ABC = 0,8122$ ).

A pesar de su alta capacidad de discriminación estas dos variables comparten una limitación: ambas utilizan datos obtenidos en el segundo día de ingreso, por lo que no están disponibles desde la llegada del enfermo. Su utilidad clínica es, por tanto, menor, ya que una gran parte de las decisiones del manejo de los pacientes con INPB se deben tomar durante las primeras horas de ingreso.



Las otras dos puntuaciones incluidas en la puntuación ROC presentan curvas con ABC algo menores, pero presentan la ventaja indudable de estar disponibles desde el momento del ingreso.

La puntuación APACHE II tiene una curva más favorable que la puntuación SOFA al ingreso, sin embargo, la puntuación SOFA aporta una serie de ventajas:

- Es una puntuación que tiene en cuenta las intervenciones.
- Se trata de una puntuación secuencial: se debe recordar que la disfunción orgánica es un proceso evolutivo, por lo que el curso temporal de una variable aporta mejor información que un parámetro estático.
- La puntuación se desglosa por sistemas, lo que permite conocer si la disfunción orgánica de un paciente se debe al fallo grave de un único órgano o al fallo moderado de varios.
- Se trata de una puntuación de fácil comprensión y manejo para el clínico.

La curva ROC del recuento leucocitario tiene menor ABC que SOFA 0, SOFA 48 y Delta SOFA, pero presenta la ventaja indudable de ser una variable de uso habitual que se obtiene directamente de la analítica del paciente.

### **VI.5.b. Variables combinadas**

En el año 2007, Ho (141) propuso combinar las puntuaciones SOFA y APACHE II para predecir la mortalidad de los pacientes críticos, en un estudio de cohortes retrospectivo. Este trabajo encontró que la combinación de APACHE II con SOFA máximo y de APACHE II y  $\Delta$  SOFA mejoraban la curva ROC para predicción de mortalidad que proporcionó APACHE II (0,875 y 0,874 frente 0,858). La mejora del ABC comparando APACHE II y SOFA al ingreso con APACHE II fue mínima (0,861 frente a 0,858).

Ya se ha expuesto previamente que los predictores que no están disponibles en el momento del ingreso tienen un interés limitado a la hora de orientar las decisiones en una patología como la INPB, en la que el tratamiento es emergente. Por este motivo, no se planteó la combinación de SOFA 48 ni de delta SOFA con APACHE II.

En nuestro estudio, la combinación de SOFA al ingreso y APACHE II mejoró muy ligeramente la capacidad de discriminación de APACHE II (0,80364 frente a 0,79996).

La combinación de leucocitos (como variable continua) con la hipotensión en la urgencia (variable dicotómica) tuvo una curva ROC con una ABC de 0,80972, ligeramente superior a la de APACHE II, mientras que la combinación de leucocitos (como variable ordinal, en tres grupos) e hipotensión tuvo una ABC comparable a la del incremento de SOFA en las primeras 48 horas.

La combinación de leucocitos agrupados e hipotensión permitió, además, desarrollar un árbol de decisión estructurado en el que se valora, en primer

lugar, el nivel de leucocitos en sangre (según haya leucopenia, leucocitos normales o leucocitosis), y, en segundo lugar, la presencia de hipotensión para predecir la mortalidad.

La combinación de leucocitos e hipotensión presenta una serie de ventajas:

- Son variables fácilmente accesibles en el contexto clínico: sólo se precisa una analítica urgente y una determinación a pie de cama de la presión arterial.
- La predicción de la mortalidad se lleva a cabo utilizando un algoritmo sencillo y fácil de recordar. Esto contrasta con el trabajo de Ho, que no explica de qué manera se combinarían las puntuaciones SOFA y APACHE II para valorar el pronóstico de un paciente determinado.
- El árbol de decisión estructurado ilustra dos conceptos importantes de las INPB de una manera intuitiva:
  1. Los pacientes con INPB pueden tener valores de leucocitos bajos, normales o elevados: un recuento normal no excluye el diagnóstico.
  2. La estabilidad hemodinámica no excluye el diagnóstico (cerca de un tercio de los pacientes no tenían hipotensión cuando fueron valorados en el servicio de urgencias).

## **VI.6 Puntos débiles del estudio**

Las principales limitaciones que presenta este trabajo, son, en nuestra opinión, aquellas relacionadas con su diseño: se trata de un estudio retrospectivo con un número pequeño de pacientes. Si bien es cierto que los diseños prospectivos aportan evidencia de mayor calidad, debe tenerse en cuenta que en muchas ocasiones, su realización es costosa (y a veces, imposible) cuando se trata de patologías con incidencias muy bajas. Nosotros pensamos que éste es el caso de las INPB, con incidencias inferiores a 1 caso por cada 10.000 habitantes y año. De hecho, el trabajo de Darenberg et al. (55), que es uno de los pocos existentes con diseño prospectivo fue terminado antes de tiempo por la baja velocidad de reclutamiento.

En este mismo sentido, el número de pacientes de nuestro estudio ( $n = 32$ ) podría hacer pensar que éste no tendría potencia suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas: se ha visto que no es así.

Habría sido posible reclutar más pacientes en el período determinado para el estudio si hubiésemos establecido criterios de inclusión más laxos; sin embargo, el aumento en el número de casos conseguido no compensaría, en nuestra opinión, la pérdida de homogeneidad del grupo y de validez interna de los resultados.

En cuanto a las variables individuales, hemos encontrado dificultades al valorar dos aspectos de los pacientes: las variables analíticas y el tratamiento quirúrgico.

De las variables analíticas, nos parece importante destacar que no dispusimos de datos de lactato ni procalcitonina para todos los pacientes. No

creemos que la falta de estos datos reste validez a los resultados encontrados; sin embargo, creemos que se debe asegurar la obtención de estos parámetros en el diseño de futuros estudios prospectivos.

En lo referente al tratamiento quirúrgico, hubiéramos querido valorar la extensión de la afectación y del desbridamiento quirúrgico: por desgracia, estos datos no constaban en los protocolos quirúrgicos. Pensamos que en un estudio de diseño prospectivo, se podría plantear la inclusión de la estimación intraoperatoria de la superficie desbridada en cada tiempo quirúrgico y de la evaluación de la superficie total desbridada una vez completados los desbridamientos.

A pesar de las limitaciones previamente expuestas, nuestro trabajo valora aspectos de la INPB que no han sido publicados previamente en la literatura, y contribuye a la evidencia disponible sobre este tipo de infecciones con datos obtenidos de un grupo homogéneo de pacientes, seleccionados con criterios de inclusión específicos, por lo que consideramos plenamente justificada su realización.



## **VII. Conclusiones**





1. En respuesta al objetivo principal de nuestro estudio, se encontraron los siguientes factores asociados con la mortalidad:

- hipotensión (en Urgencias),
- necesidad de drogas vasoactivas,
- ventilación mecánica,
- recuentos leucocitarios bajos en el ingreso,
- APACHE II elevado,
- SOFA al ingreso elevado,
- SOFA a las 48 horas elevado,
- $\Delta$  SOFA elevado,
- SOFA respiratorio al ingreso y  $\Delta$  SOFA respiratorio elevados,
- SOFA vascular a las 48 horas y  $\Delta$  SOFA vascular elevado,
- SOFA de coagulación a las 48 horas elevado
- SOFA renal a las 48 horas elevado.

2. Se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad combinando los leucocitos en suero al ingreso y la hipotensión en Urgencias. Los pacientes con menos de 5.000 leucocitos / $\mu$ l tuvieron una mortalidad del 100%; los pacientes con recuentos entre 5.000 y 12.000 leucocitos / $\mu$ l tuvieron una mortalidad 43,1% si presentaban hipotensión y del 17,7% si no la presentaban; los pacientes con más de 12.000 leucocitos tuvieron una mortalidad del 37,1% si presentaban hipotensión y del 14,3% si no la presentaban.
3. Todos los pacientes con INPB se caracterizaron por tener una disfunción orgánica con predominio de la inestabilidad hemodinámica en el momento de su ingreso en la unidad de cuidados críticos. Los pacientes que fallecieron se caracterizaron por empeorar desde el punto de vista respiratorio (frente a los supervivientes, que no empeoraron), por empeorar desde el punto de vista hemodinámico (frente a los supervivientes, que mejoraron), por llegar a tener valores más bajos de plaquetas, y por llegar a tener peor función renal en las primeras 48 horas desde su ingreso en la unidad de críticos.

## **VIII. Resumen**



## **Introducción**

Las infecciones necrosantes de partes blandas (INPB) constituyen un grupo heterogéneo de patologías, poco frecuentes pero potencialmente letales, caracterizadas por la infección de la piel, el tejido celular subcutáneo y el músculo.

Debido a la intensa respuesta inflamatoria y a la afectación sistémica acompañante, los pacientes con INPB son enfermos críticos que requieren largas estancias en Unidades de Cuidados Intensivos.

La mortalidad de las INPB continúa siendo elevada, incluso con un manejo terapéutico adecuado. Existen abundantes estudios que tratan de identificar qué factores se asocian con un peor pronóstico en esta patología.

Los principales factores pronósticos de las INPB descritos en la literatura están en relación con el tratamiento quirúrgico, los antecedentes personales y patología médica previa, las pruebas de laboratorio y el estado fisiológico de los pacientes.

## **Hipótesis**

Los pacientes con INPB en estado crítico constituyen una población diferenciada dentro del conjunto global de pacientes con esta patología y presentan factores de mal pronóstico específicos.

La determinación de estos factores podría ayudar a mejorar la predicción de mortalidad en este grupo de pacientes

## **Objetivos**

### Objetivo principal

1. Definir los factores asociados con la mortalidad

### Objetivos secundarios

2. Desarrollar un modelo de predicción de mortalidad a partir de los factores de mal pronóstico.
3. Definir el curso de la disfunción multiorgánica en los pacientes con INPB en estado crítico

## **Pacientes y Métodos**

Estudio observacional retrospectivo. Se han revisado 32 casos consecutivos de infección necrosante de partes blandas tratados en el Hospital Universitario La Paz, entre enero de 2005 y junio de 2011.

Los criterios de inclusión fueron:

1. diagnóstico de infección necrosante de partes blandas, confirmado por
  - b) estudio histopatológico o
  - c) hallazgos intraoperatorios inequívocos:
    - i) isquemia de la fascia superficial o necrosis franca de la fascia superficial y piel suprayacente,
    - ii) mínima resistencia a la disección roma,
    - iii) presencia de exudado purulento maloliente.
2. ingreso a cargo de la especialidad de Medicina Intensiva (Servicio de Medicina intensiva y Unidad de Quemados Críticos) del centro.

El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 32. La muestra estuvo compuesta por un 73,1% de hombres y 26,9% de mujeres. La edad media de los pacientes fue 60 años, con un rango de edades de 20 a 87 años.

Se revisaron las historias clínicas, extrayendo los datos que se incluyeron en el análisis ulterior. Se revisaron las características basales de los pacientes, teniendo en cuenta la edad, el sexo, y los antecedentes personales. Los datos referentes a la presentación clínica de los enfermos fueron extraídos de los informes de urgencias.

Los valores analíticos se tomaron de muestras obtenidas en las primeras 24 horas desde el ingreso en urgencias. Se incluyeron en el estudio: proteína C reactiva, hemoglobina, recuento leucocitario, natremia, glucemia y creatinina sérica (Tabla

LRINEC). Se calculó la puntuación LRINEC para cada paciente. Adicionalmente, se recogieron los valores de lactato y procalcitonina séricos.

Se tomaron muestras intraoperatorias para tinción de Gram y cultivo en todos los pacientes incluidos en el estudio. Se tomaron muestras intraoperatorias para valoración histopatológica en 21 pacientes, que se clasificaron de acuerdo con el estadiaje descrito por Bakleh et al. (136).

Se valoró la duración del ingreso en UCI, las técnicas de soporte vital utilizadas y el tratamiento antibiótico y quirúrgico (se estableció si el primer desbridamiento fue agresivo o no). Se obtuvieron valores de APACHE II al ingreso y de SOFA al ingreso, a las 48 horas e incremento de SOFA.

Se analizó la asociación de las variables incluidas en el estudio con la mortalidad, mediante el Test de exacto de Fisher (para las variables dicotómicas) y la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney (para las variables continuas), estableciendo el nivel de significación estadística en  $p < 0,05$ .

Por otro lado, se comparó la capacidad de discriminación de las variables asociadas con la mortalidad, mediante análisis ROC. En este análisis se incluyeron variables individuales y variables compuestas, obtenidas de la combinación de parejas de variables individuales en modelos de regresión logística multivariante.



## Resultados

### Asociación con la mortalidad

El riesgo de fallecer fue 7,5 veces mayor en los pacientes con hipotensión en en la Urgencia, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

Los pacientes que presentaron fiebre en el momento de ser atendidos en la Urgencia, tuvieron un riesgo 5 veces menor de fallecer. La diferencia mostró una tendencia a la significación estadística ( $p = 0,066$ ).

**Tabla 1.** Supervivencia según estadio anatomopatológico

Estadio Anatomopatológico	Supervivientes	Fallecidos	Mortalidad
Estadio I	8	3	27,3%
Estadio II	4	4	50%
Estadio III	0	2	100%

$p = 0,14$

**Tabla 2.** Comparación de las variables analíticas entre supervivientes y fallecidos

Variable Analítica	Supervivientes	Fallecidos	p
PCR, mg/l	176,8 (123 - 230,6)	244 (195 - 293)	0,081
Leucocitos, / $\mu$ l	17.901 (13.713 - 22.089)	10.992 (5.512 -16.471)	0,049*
Hemoglobina, g/dl	11,9 (10,6 - 13,3)	10,1 (8,6 - 11)	0,061
Sodio, mmol/l	135,5 (132,6 - 138,5)	139,5 (135,6 - 143,3)	0,097
Creatinina, mg/dl	1,46 (1,19 - 1,73)	1,84 (1,42 - 2,25)	0,102
Glucosa mg/dl	169,2 (133,5 - 204,9)	118,7 (79,6 - 158)	0,081
Lactato, mmol/l	2,4 (1,36 - 3,36)	5,8 (-1,42 - 12,9)	0,283

\*: Alcanza nivel de significación estadística

Se encontró una diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes que precisaron del uso de drogas vasoactivas frente a los que no (52% frente a 0%,  $p = 0,025$ ).

Asimismo, se encontró que el riesgo de fallecer fue 8,6 veces mayor en los pacientes que requirieron ventilación mecánica frente a los que no (66,7% frente a 7,1%,  $p < 0,001$ ).

La mortalidad de los pacientes sometidos a un primer desbridamiento quirúrgico agresivo fue del 28,6%, y la de los que fueron sometidos a un primer desbridamiento no agresivo fue del 63,6 %. Esta diferencia mostró una tendencia a la significación estadística ( $p = 0,07$ ).

**Tabla 3.** Comparación de las puntuaciones LRINEC, de isogravedad y de disfunción orgánica entre supervivientes y fallecidos

Puntuaciones	Supervivientes	Fallecidos	p
LRINEC	7 (5 -8)	7 (6-8)	0,765
APACHE II	15 (14 - 17)	22 (17 - 26)	0,016*
SOFA al ingreso	3 (2 - 4) <sup>1</sup>	6 (4 - 8) <sup>1</sup>	0,012*
SOFA a las 48 horas	2 (1 - 4)	9 (6 - 12)	0,003*
Δ SOFA	0 (-1 - 1)	3 (2 - 5)	0,008*

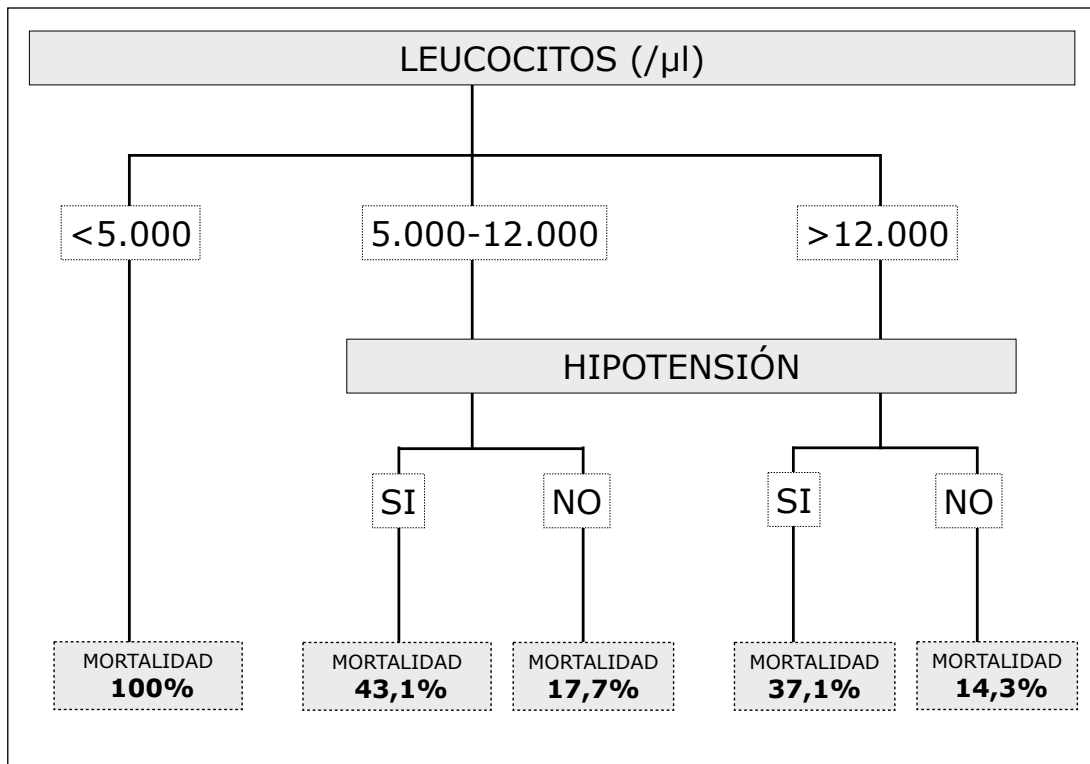
Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre supervivientes y fallecidos en: SOFA respiratorio a las 48 horas y Δ SOFA respiratorio; SOFA vascular a las 48 horas y Δ SOFA vascular; SOFA coagulación a las 48 horas y SOFA renal a las 48 horas.

### Curvas ROC para mortalidad

### Análisis Mutivariante

Se encontró que la variable combinada Leucocitos (agrupados en leucopenia, normales y leucocitosis) e Hipotensión presentaba una curva ROC para predicción de mortalidad con ABC = 0,816.

Se desarrolló el siguiente árbol de decisión estructurado que recoge el modelo combinado de leucocitos e hipotensión:



## Discusión

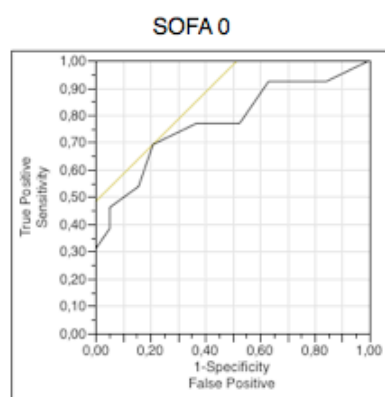
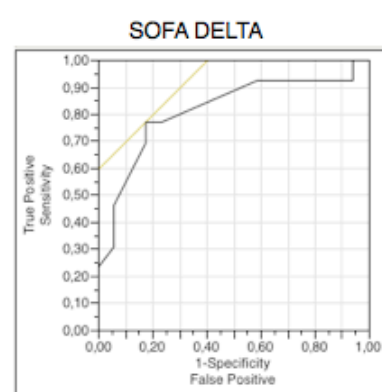
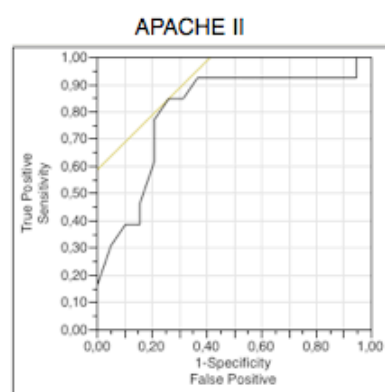
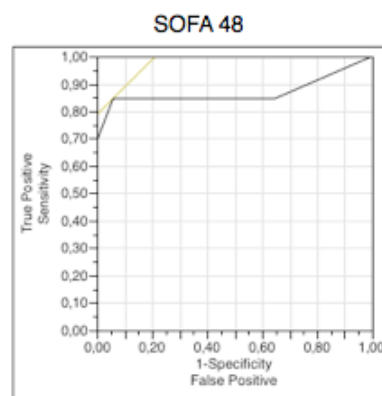
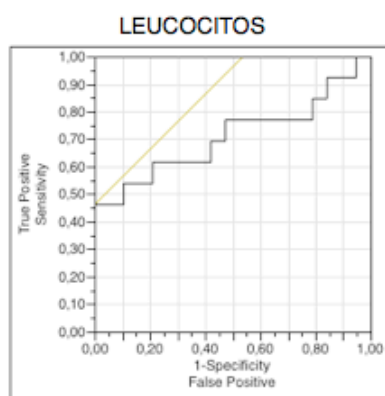
La idea de este estudio parte de nuestra práctica clínica, en la que hemos encontrado casos de INPB de una alta gravedad que no hemos visto representados en la bibliografía existente: pensamos que el paciente crítico con INPB constituye una población específica que debe ser definida. Para ello, hemos incluido en nuestro estudio aquellos pacientes codificados como fascitis necrosante o gangrena de Fournier, que vieron su diagnóstico confirmado por anatomía patológica o hallazgos intraoperatorios inequívocos y que además precisaron cuidados críticos.

En nuestro estudio, los pacientes fallecidos se caracterizaron por tener mayor disfunción orgánica al ingreso, por empeorar en las primeras 24 horas y por tener - lógicamente - mayor disfunción orgánica a las 48 horas, mientras que los supervivientes ingresaron con menor disfunción orgánica y no empeoraron.

Desde el punto de vista clínico, los pacientes fallecidos se caracterizaron por tener hipotensión y menor temperatura corporal; desde el punto de vista analítico, por tener valores de PCR más altos, recuentos leucocitarios más bajos, glucemias normales o bajas y natremias normales; y desde el punto de vista histológico, por menor presencia de células inflamatorias en el tejido infectado (si bien contamos con un número limitado de muestras histológicas, los datos publicados apuntan en el mismo sentido).

A primera vista, resulta llamativo que los pacientes que fallecieron presentaron tanto menor temperatura corporal como recuentos leucocitarios más bajos: de las alteraciones recogidas para estas variables en la definición del SIRS, ambas fueron en el sentido pauciinmunitario. Ante esta constatación, nos preguntamos si dentro de la respuesta inflamatoria sistémica frente a la INPB, puede haber un grupo de pacientes que tengan una respuesta menos adaptativa, en la que una respuesta inmunitaria limitada se acompañe de mayor disfunción orgánica. Consideramos que los hallazgos de nuestro trabajo y del estudio de Bakleh et al. (136) en relación a las

características histológicas, también apuntan en este mismo sentido: los pacientes fallecidos tienen una respuesta inmune menos intensa o eficaz frente a la infección -



Variable	ABC <sup>1</sup>
Leucocitos	0,7085
APACHE 2	0,7996
SOFA 0	0,7753
SOFA 48	0,8688
$\Delta$ SOFA	0,8122

ABC: Área bajo la curva

las preparaciones de los pacientes con peor pronóstico se caracterizan por infiltrados inflamatorios escaso o ausentes y por la presencia de bacterias visibles en

la tinción del tejido (esto apunta hacia una incapacidad, al menos relativa, para eliminar la infección).

Se ha descrito un patrón de respuesta sistémica complementario al SIRS, el síndrome de respuesta compensatoria anti-inflamatoria, cuyo acrónimo en inglés es CARS (143, 144). El CARS se caracteriza por:

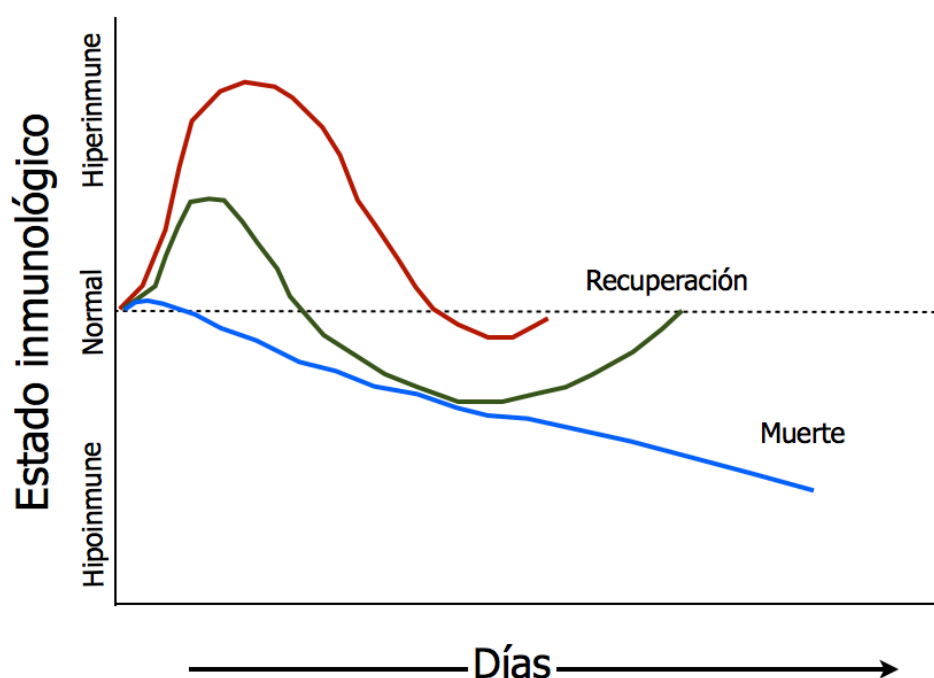
1. Reducción de los linfocitos por apoptosis.
2. Menor liberación de citokinas por los monocitos al ser estimulados.
3. Menor número de receptores presentadores de antígeno en los monocitos (HLA-DR < 30%).
4. Expresión de citokinas como IL-10, que suprimen la expresión de TNF.

y desde el punto de vista clínico, por:

5. Anergia cutánea
6. Hipotermia
7. Leucopenia
8. Susceptibilidad a la infección
9. Incapacidad para eliminar la infección

Se considera que la magnitud relativa de la respuesta antiinflamatoria (CARS) frente a la respuesta proinflamatoria (SIRS) es lo que acaba determinando la supervivencia o mortalidad de un paciente con sepsis.

**Figura 1.** Gráfica que compara tres patrones de respuesta inmune: hiperinmune (en rojo), modulada (en verde) y predominantemente antiinflamatoria (en azul). Modificada de Ward et al. (2008) (144)



De esta manera, se podría argumentar que el grupo de pacientes fallecidos en nuestro estudio presentó una respuesta con menor predominio del SIRS: una respuesta sin fiebre, con niveles bajos de leucocitos tanto en sangre como en el tejido, incapaz de eliminar las bacterias del tejido, con un predominio de la hipotensión y además, carente de las alteraciones bioquímicas que se consideran propias de la respuesta hiperinmune a la INPB: frente a la hiponatremia e hiperglucemia que se suelen encontrar en los pacientes con INPB (y que en nuestro estudio se detectaron en el grupo de supervivientes), los pacientes fallecidos presentaron natremias normales y glucemias normales o mínimamente disminuidas.



Se debe tener en cuenta que los datos obtenidos en nuestro estudio, no son, bajo ningún concepto, suficientes para concluir que el predominio de una respuesta del tipo del CARS es el principal determinante de la mortalidad en los pacientes con INPB.

Sin embargo, pensamos que los resultados obtenidos son llamativos y que estaría justificado incluir la medición de los HLA-DR monocitarios en plasma en el diseño de un estudio prospectivo sobre las INPB.

En cuanto a la predicción de la mortalidad, la combinación de leucocitos (como variable ordinal, en tres grupos) e hipotensión tuvo una ABC comparable a la del incremento de SOFA en las primeras 48 horas, y permitió desarrollar un árbol de decisión estructurado.

Pensamos que la combinación de leucocitos e hipotensión presenta una serie de ventajas, como son la accesibilidad de las variables utilizadas y la sencillez del algoritmo planteado.

## Conclusiones

1. Se encontraron los siguientes factores asociados con la mortalidad: hipotensión (en Urgencias), necesidad de drogas vasoactivas, ventilación mecánica, recuentos leucocitarios bajos en el ingreso, APACHE II elevado, SOFA al ingreso elevado, SOFA a las 48 horas elevado, Delta SOFA elevado, SOFA respiratorio al ingreso y Delta SOFA respiratorio elevados, SOFA vascular a las 48 horas y Delta SOFA vascular elevado, SOFA de coagulación a las 48 horas elevado y SOFA renal a las 48 horas elevado.
2. Se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad combinando los leucocitos en suero al ingreso y la hipotensión en Urgencias. Los pacientes con menos de 5.000 leucocitos / $\mu$ l tuvieron una mortalidad del 100%; los pacientes con recuentos entre 5.000 y 12.000 leucocitos / $\mu$ l tuvieron una mortalidad 43,1% si presentaban hipotensión y del 17,7% si no la presentaban; los pacientes con más de 12.000 leucocitos tuvieron una mortalidad del 37,1% si presentaban hipotensión y del 14,3% si no la presentaban.
3. Todos los pacientes con INPB se caracterizaron por tener una disfunción orgánica con predominio de la inestabilidad hemodinámica en el momento de su ingreso en la unidad de cuidados críticos. Los pacientes que fallecieron se caracterizaron por empeorar desde el punto de vista respiratorio (frente a los supervivientes, que no empeoraron), por empeorar desde el punto de vista hemodinámico (frente a los supervivientes, que mejoraron), por llegar a tener valores más bajos de plaquetas, y por llegar a tener peor función renal en las primeras 48 horas desde su ingreso en la unidad de críticos.

## **IX. Bibliografía**



1. Descamps V, Aitken J, Lee MG. Hippocrates on necrotising fasciitis. *Lancet*. 1994;344:556.
2. Medina González-Rivas PJ, Blanco FA, Tejido ÁM, Leiva SA. Historical review of Fournier's gangrene: Baurienne, 1764 and Herod The Great, 4 B.C. *European Urology Supplements*. 2009;8:121.
3. Ettalbi S, Benchamkha Y, Boukind S et al. La gangrène périnéoscrotale : profil épidémiologique et aspects thérapeutiques. À propos de 45 cas. *Annales de chirurgie plastique esthetique*. 2011; doi:10.1016/j.anplas.2011.02.002
4. Jones J, A. Lidell J, Smith S. *Surgical memoirs of the War of the Rebellion*. 1870
5. Brewer GE, Meleney FL. Progressive gangrenous infection of the skin and subcutaneous tissues, following operation for acute perforative appendicitis: a study in symbiosis. *Ann Surg*. 1926;84:438-450.
6. Wilson B. Necrotizing fasciitis. *Am Surg*. 1952;18:416-431.
7. Ellis Simonsen SM, van Orman ER, Hatch BE et al. Cellulitis incidence in a defined population. *Epidemiol Infect*. 2006;134:293-299.
8. Kaul R, McGeer A, Low DE, Green K, Schwartz B. Population-based surveillance for group A streptococcal necrotizing fasciitis: Clinical features, prognostic indicators, and microbiologic analysis of seventy-seven cases. Ontario Group A Streptococcal Study. *Am J Med*. 1997;103:18-24.

9. Kao L, Lew D, Arab S et al. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft-tissue infections: a multicenter study. *AJS*. 2011;202:139-145.
10. Chapnick EK, Abter EI. Necrotizing soft-tissue infections. *Infect Dis Clin North Am*. 1996;10:835-855.
11. Eneli I, Davies HD. Epidemiology and outcome of necrotizing fasciitis in children: an active surveillance study of the Canadian Paediatric Surveillance Program. *J Pediatr*. 2007;151:79-84.
12. Sarani B, Strong M, Pascual J, Schwab CW. Necrotizing fasciitis: current concepts and review of the literature. *J Am Coll Surg*. 2009;208:279-288.
13. King E, Chun R, Sulman C. Pediatric cervicofacial necrotizing fasciitis: a case report and review of a 10-year national pediatric database. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:372-375.
14. Sudarsky LA, Laschinger JC, Coppa GF, Spencer FC. Improved results from a standardized approach in treating patients with necrotizing fasciitis. *Ann Surg*. 1987;206:661-665.
15. Stone HH, Martin JDJ. Synergistic necrotizing cellulitis. *Ann Surg*. 1972;175:702-711.
16. George S, Harrison D, Welch C, Nolan K, Friedmann P. Dermatological conditions in intensive care: a secondary analysis of the Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme Database. *Crit Care*. 2008;12:S1. doi:10.1186/cc6141

17. May AK. Skin and soft tissue infections. *Surg Clin North Am.* 2009;89:403-420.
18. Endorf FW, Klein M, Mack C, Jurkovich G, Rivara F. Necrotizing Soft-Tissue Infections: Differences in Patients Treated at Burn Centers and Non-Burn Centers. *Journal of Burn Care & Research.* 2008;29:933-938.
19. Faucher LD, Morris SE, Edelman LS, Saffle JR. Burn center management of necrotizing soft-tissue surgical infections in unburned patients. *Am J Surg.* 2001;182:563-569.
20. Giuliano A, Lewis FJ, Hadley K, Blaisdell FW. Bacteriology of necrotizing fasciitis. *Am J Surg.* 1977;134:52-57.
21. Napolitano LM. Severe soft tissue infections. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23:571-591.
22. Ustin J, Malangoni M. Necrotizing soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2011;39:1-8.
23. Morgan M. Recent Advances in the Treatment of Necrotizing Fasciitis. *Curr Infect Dis Rep.* 2011; DOI 10.1007/s11908-011-0205-9
24. Elliott D, Kufera JA, Myers RA. The microbiology of necrotizing soft tissue infections. *Am J Surg.* 2000;179:361-366.
25. Saifeldeen K. Ludwig's angina. *Emergency Medicine Journal.* 2004;21:242-243.
26. Stevens D. Streptococcal toxic-shock syndrome: spectrum of disease, pathogenesis, and new concepts in treatment. *Emerging Infectious Diseases.* 1995;1:69-78.

27. Hasham S, Matteucci P, Stanley PR, Hart NB. Necrotising fasciitis. *BMJ*. 2005;330:830-833.
28. Nuwayhid ZB, Aronoff DM, Mulla ZD. Blunt trauma as a risk factor for group A streptococcal necrotizing fasciitis. *Ann Epidemiol*. 2007;17:878-881.
29. Bryant AE, Bayer CR, Huntington JD, Stevens DL. Group A streptococcal myonecrosis: increased vimentin expression after skeletal-muscle injury mediates the binding of *Streptococcus pyogenes*. *J Infect Dis*. 2006;193:1685-1692.
30. Bangsberg DR, Rosen JI, Aragón T, Campbell A, Weir L, Perdreau-Remington F. Clostridial myonecrosis cluster among injection drug users: a molecular epidemiology investigation. *Arch Intern Med*. 2002;162:517-522.
31. Brett M, Hood J, Brazier J, Duerden B, Hahné S. Soft tissue infections caused by spore-forming bacteria in injecting drug users in the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2005;133:575-582.
32. Miller AT, Saadai P, Greenstein A, Divino CM. Postprocedural necrotizing fasciitis: a 10-year retrospective review. *Am Surg*. 2008;74:405-409.
33. Gallup DG, Freedman MA, Meguiar RV, Freedman SN, Nolan TE. Necrotizing fasciitis in gynecologic and obstetric patients: a surgical emergency. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187:305-10.
34. Forbes N, Rankin AP. Necrotizing fasciitis and non steroidal anti-inflammatory drugs: a case series and review of the literature. *N Z Med J*. 2001;114:3-6.



35. Kibadi K, Forli A, Pallieres TMD, Debus G, Moutet F, Corcella D. Dermo-hypodermite bactérienne nécrosante avec fasciite nécrosante : À propos de 17 cas présentant un faible taux de mortalité. *Annales de chirurgie plastique esthetique*. 2011;1-9. doi:10.1016/j.anplas.2010.10.001
36. Cheng NC, Wang JT, Chang SC, Tai HC, Tang YB. Necrotizing Fasciitis Caused by *Staphylococcus aureus*: The Emergence of Methicillin-Resistant Strains. *Annals of Plastic Surgery*. 2011;DOI: 10.1097/SAP.0b013e31820b372b
37. Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G et al. Necrotizing fasciitis caused by community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Los Angeles. *N Engl J Med*. 2005;352:1445-1453.
38. Bryant A, Stevens D. Clostridial Myonecrosis: New Insights in Pathogenesis and Management. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:383-391.
39. Tsai YH, Hsu RW, Huang TJ et al. Necrotizing soft-tissue infections and sepsis caused by *Vibrio vulnificus* compared with those caused by *Aeromonas* species. *J Bone Joint Surg Am*. 2007;89:631-636.
40. Lee CC, Chi CH, Lee NY et al. Necrotizing fasciitis in patients with liver cirrhosis: predominance of monomicrobial Gram-negative bacillary infections. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2008;62:219-225.
41. Tsai YH, Hsu RW, Huang KC et al. Systemic *Vibrio* infection presenting as necrotizing fasciitis and sepsis. A series of thirteen cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A:2497-2502.
42. Vinh DC, Embil JM. Rapidly progressive soft tissue infections. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:501-513.

43. Tsai YH, Wen-Wei Hsu R, Huang KC, Huang TJ. Comparison of necrotizing fasciitis and sepsis caused by *Vibrio vulnificus* and *Staphylococcus aureus*. *J Bone Joint Surg Am*. 2011;93:274-284.
44. Losee JE, Selber J, Vega S, Hall C, Scott G, Serletti JM. Primary cutaneous mucormycosis: guide to surgical management. *Ann Plast Surg*. 2002;49:385-390.
45. Boelaert JR, Van Cutsem J, de Locht M, Schneider YJ, Crichton RR. Deferoxamine augments growth and pathogenicity of *Rhizopus*, while hydroxypyridinone chelators have no effect. *Kidney Int*. 1994;45:667-671.
46. Endorf FW, Supple KG, Gamelli RL. The evolving characteristics and care of necrotizing soft-tissue infections. *Burns*. 2005;31:269-273.
47. Hoadley DJ, Mark EJ. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly Clinicopathological exercises. Case 28-2002. A 35-year-old long-term traveler with a rapidly progressive soft-tissue infection. *N Engl J Med*. 2002;347:831-837.
48. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am*. 2003;85-A:1454-1460.
49. Whallett E, Stevenson J, Wilmshurst A. Necrotising fasciitis of the extremity. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2010;63:e469-73.
50. Childers BJ, Potyondy LD, Nachreiner R et al. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients. *Am Surg*. 2002;68:109-116.

51. Citak M, Backhaus M, Tilkorn D et al. Necrotizing Fasciitis in Patients With Spinal Cord Injury. *Spine*. 2011;36:E1225-E1229.
52. Phan H, Cocanour C. Necrotizing soft tissue infections in the intensive care unit. *Critical Care Medicine*. 2010;38:S460-468.
53. Wong CH, Wang YS. The diagnosis of necrotizing fasciitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18:101-106.
54. Johansson L, Thulin P, Low D, Norrby-Teglund A. Getting under the Skin: The Immunopathogenesis of *Streptococcus pyogenes* Deep Tissue Infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51:58-65.
55. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis*. 2003;37:333-340.
56. Elliott DC, Kufera JA, Myers RA. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management. *Ann Surg*. 1996;224:672-683.
57. Goodell KH, Jordan MR, Graham R, Cassidy C, Nasraway SA. Rapidly advancing necrotizing fasciitis caused by *Photobacterium (Vibrio) damsela*: a hyperaggressive variant. *Crit Care Med*. 2004;32:278-281.
58. Wong CH, Tan SH. Subacute necrotising fasciitis. *Lancet*. 2004;364:1376.
59. Angoules AG, Kontakis G, Drakoulakis E, Vrentzos G, Granick MS, Giannoudis PV. Necrotising fasciitis of upper and lower limb: a systematic review. *Injury*. 2007;38 Suppl 5:S19-26.

60. Chen S, Fu J, Wang C, Lee T, Chen S. Fournier Gangrene. *Annals of Plastic Surgery*. 2010;64:765-769.
61. McHenry CR, Piotrowski JJ, Petrinic D, Malangoni MA. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections. *Ann Surg*. 1995;221:558-63; discussion 563-5.
62. Alexander K, Lawton G, Macquillan A. A pedicled latissimus dorsi myocutaneous flap for early reconstruction of cervicocranial necrotising fasciitis. *Indian J Plast Surg*. 2010;43:224.
63. Lazzeri D, Lazzeri S, Figus M, Agostini T, Nardi M, Pantaloni M. The usefulness of CT in surgical planning to debride necrotizing fasciitis involving periorbital. *EJO*. 2010;21:218-219.
64. Sharma D, Dalencourt G, Bitterly T, Benotti P. Small Intestinal Perforation and Necrotizing Fasciitis After Abdominal Liposuction. *Aesth Plast Surg*. 2006;30:712-716.
65. Georgiev-Hristov T, Alvarez-Gallego M, Julia JB, Redondo MG, Veron A, Castell-Gomez JT. Necrotising fasciitis of the lower limb due to perforated inguinal hernia. *Hernia*. 2010;15:571-573.
66. Piedra T, Martín-Cuesta L, Arnáiz J et al. Necrotizing fasciitis secondary to diverticulitis. *Emerg Radiol*. 2007;13:345-348.
67. Sherman J, Fanzio P, White H, Leifer D. Blindness and Necrotizing Fasciitis after Liposuction and Fat Transfer. *Plastic and reconstructive surgery*. 2010;126:1358-1363.

68. Kihiczak G, Schwartz R, Kapila R. Necrotizing fasciitis: a deadly infection. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2006;20:365-369.
69. Shah J, Sharma AK, O'Donoghue JM, Mearns B, Johri A, Thomas V. Necrotising fasciitis of the breast. *British Journal of Plastic Surgery*. 2001;54:67-68.
70. Fustes-Morales A, Gutierrez-Castrellon P, Duran-Mckinster C, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R. Necrotizing fasciitis: report of 39 pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2002;138:893-899.
71. Minodier P, Bidet P, Rallu F, Tapiero B, Bingen E, Ovetchkine P. Clinical and microbiologic characteristics of group A streptococcal necrotizing fasciitis in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:541-543.
72. Stamenkovic I, Lew PD. Early recognition of potentially fatal necrotizing fasciitis. The use of frozen-section biopsy. *N Engl J Med*. 1984;310:1689-1693.
73. Majeski JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 1983;145:784-787.
74. Majeski J, Majeski E. Necrotizing fasciitis: improved survival with early recognition by tissue biopsy and aggressive surgical treatment. *South Med J*. 1997;90:1065-1068.
75. Andreasen TJ, Green SD, Childers BJ. Massive infectious soft-tissue injury: diagnosis and management of necrotizing fasciitis and purpura fulminans. *Plast Reconstr Surg*. 2001;107:1025-1035.

76. Endorf FW, Cancio LC, Klein M. Necrotizing soft-tissue infections: clinical guidelines. *J Burn Care Res.* 2009;30:769-775.
77. Wall DB, de Virgilio C, Black S, Klein SR. Objective criteria may assist in distinguishing necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *Am J Surg.* 2000;179:17-21.
78. Wronski M, Slodkowski M, Cebulski W, Karkocha D, Krasnodebski I. Necrotizing fasciitis: Early sonographic diagnosis. *J Clin Ultrasound.* 2010;39:236-239.
79. Becker M, Zbaren P, Hermans R et al. Necrotizing fasciitis of the head and neck: role of CT in diagnosis and management. *Radiology.* 1997;202:471-476.
80. Wysoki MG, Santora TA, Shah RM, Friedman AC. Necrotizing fasciitis: CT characteristics. *Radiology.* 1997;203:859-863.
81. Zacharias N, Velmahos GC, Salama A et al. Diagnosis of necrotizing soft tissue infections by computed tomography. *Arch Surg.* 2010;145:452-455.
82. McGillicuddy E, Lischuk A, Schuster K et al. Development of a Computed Tomography-Based Scoring System for Necrotizing Soft-Tissue Infections. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care.* 2011;70:894-899.
83. Saldana M, Gupta D, Khandwala M, Weir R, Beigi B. Periorbital necrotizing fasciitis: outcomes using a CT-guided surgical debridement approach. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:209-214.

84. Brothers TE, Tagge DU, Stutley JE, Conway WF, Del Schutte HJ, Byrne TK. Magnetic resonance imaging differentiates between necrotizing and non-necrotizing fasciitis of the lower extremity. *J Am Coll Surg.* 1998;187:416-421.
85. Schmid MR, Kossmann T, Duewell S. Differentiation of necrotizing fasciitis and cellulitis using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;170:615-620.
86. Arslan A, Pierre-Jerome C, Borthne A. Necrotizing fasciitis: unreliable MRI findings in the preoperative diagnosis. *Eur J Radiol.* 2000;36:139-143.
87. Wall DB, Klein SR, Black S, de Virgilio C. A simple model to help distinguish necrotizing fasciitis from nonnecrotizing soft tissue infection. *J Am Coll Surg.* 2000;191:227-231.
88. Wong CH, Khin LW, Heng KS, Tan KC, Low CO. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med.* 2004;32:1535-1541.
89. Holland MJ. Application of the Laboratory Risk Indicator in Necrotising Fasciitis (LRINEC) score to patients in a tropical tertiary referral centre. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:588-592.
90. Su Y, Chen H, Hong Y, Chen C, Hsiao C, Chen I. Laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score and the outcomes. *ANZ Journal of Surgery.* 2008;78:968-972.

91. Wang TL, Hung CR. Role of tissue oxygen saturation monitoring in diagnosing necrotizing fasciitis of the lower limbs. *Ann Emerg Med.* 2004;44:222-228.
92. May AK, Stafford RE, Bulger EM et al. Treatment of complicated skin and soft tissue infections. *Surgical Infections.* 2009;10:467-499.
93. Gilbert DN, Moellering R.C., Elipoulos, G.M., Chambers, H.F., Saag, M.S. (Eds) *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy.* Antimicrobial Therapy, Inc.; Sperryville, EEUU. 2011
94. Shimizu T, Tokuda Y. Necrotizing Fasciitis. *Intern Med.* 2010;49:1051-1057.
95. Mascini EM, Jansze M, Schouls LM, Verhoef J, Van Dijk H. Penicillin and clindamycin differentially inhibit the production of pyrogenic exotoxins A and B by group A streptococci. *Int J Antimicrob Agents.* 2001;18:395-398.
96. van Burik JA, Hare RS, Solomon HF, Corrado ML, Kontoyiannis DP. Posaconazole is effective as salvage therapy in zygomycosis: a retrospective summary of 91 cases. *Clin Infect Dis.* 2006;42:e61-5.
97. Awad SS, Elhabash SI, Lee L, Farrow B, Berger DH. Increasing incidence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft-tissue infections: reconsideration of empiric antimicrobial therapy. *Am J Surg.* 2007;194:606-610.
98. Bilton BD, Zibari GB, McMillan RW, Aultman DF, Dunn G, McDonald JC. Aggressive surgical management of necrotizing fasciitis serves to decrease mortality: a retrospective study. *Am Surg.* 1998;64:397-400.



99. Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Arch Surg*. 2005;140:151-157.
100. Graves C, Saffle J, Morris S, Stauffer T, Edelman L. Caloric requirements in patients with necrotizing fasciitis. *Burns*. 2005;31:55-59.
101. García de Lorenzo, A, Grau T, Montejo, JC et al. III Mesa de Trabajo SENPE-Baxter: nutrición parenteral complementaria en el paciente crítico. *Nutr Hosp*. 2008;23:203-205
102. Simmonds M. Necrotising fasciitis and group A streptococcus toxic shock-like syndrome in pregnancy: treatment with plasmapheresis and immunoglobulin. *Int J Obstet Anesth*. 1999;8:125-130.
103. Purnell D, Hazlett T, Alexander SL. A new weapon against severe sepsis related to necrotizing fasciitis. *Dimens Crit Care Nurs*. 2004;23:18-23.
104. Kaul R, McGeer A, Norrby-Teglund A et al. Intravenous immunoglobulin therapy for streptococcal toxic shock syndrome--a comparative observational study. The Canadian Streptococcal Study Group. *Clin Infect Dis*. 1999;28:800-807.
105. Norrby-Teglund A, Muller MP, McGeer A et al. Successful management of severe group A streptococcal soft tissue infections using an aggressive medical regimen including intravenous polyspecific immunoglobulin together with a conservative surgical approach. *Scand J Infect Dis*. 2005;37:166-172.
106. Hollabaugh RS, Dmochowski RR, Hickerson WL, Cox CE. Fournier's gangrene: therapeutic impact of hyperbaric oxygen. *Plast Reconstr Surg*. 1998;101:94-100.

107. Anwar MU, Haque AK, Rahman J, Morris R, McDermott J. Early radical surgery and antimicrobial therapy with hyperbaric oxygen in necrotizing fasciitis. *Plast Reconstr Surg*. 2008;121:360-361.
108. Jallali N, Withey S, Butler PE. Hyperbaric oxygen as adjuvant therapy in the management of necrotizing fasciitis. *Am J Surg*. 2005;189:462-466.
109. Hassan Z, Mullins RF, Friedman BC et al. Treating necrotizing fasciitis with or without hyperbaric oxygen therapy. *Undersea Hyperb Med*. 2010;37:115-123.
110. George M, Rueth N, Skarda D, Chipman J, Quickel R, Beilman G. Hyperbaric Oxygen Does Not Improve Outcome in Patients with Necrotizing Soft Tissue Infection. *Surgical Infections*. 2009;10:21-28.
111. Shupak A, Oren S, Goldenberg I, Barzilai A, Moskuna R. Necrotizing fasciitis: an indication for hyperbaric oxygenation therapy? *Surgery*. 1995;118:873-878.
112. Soh C, Pietrobon R, Freiburger J et al. Hyperbaric oxygen therapy in necrotising soft tissue infections: a study of patients in the United States Nationwide Inpatient Sample. *Intensive Care Med*. 2012;38:1143-1151.
113. Heinle EC, Dougherty WR, Garner WL, Reilly DA. The use of 5% mafenide acetate solution in the postgraft treatment of necrotizing fasciitis. *J Burn Care Rehabil*. 2001;22:35-40.
114. Bronchard R, Vaumas C, Lasocki S et al. Vacuum-assisted closure in the treatment of perineal necrotizing skin and soft tissue infections. *Intensive Care Med*. 2008;34:1345-1347.

115. de Geus HR, van der Klooster JM. Vacuum-assisted closure in the treatment of large skin defects due to necrotizing fasciitis. *Intensive Care Med.* 2005;31:601.
116. Akhtar S, Hasham S, Abela C, Phipps AR. The use of Integra in necrotizing fasciitis. *Burns.* 2006;32:251-254.
117. Bache SE, Watson SB. Bedside application of integra after debridement of necrotising fasciitis. *British Journal of Plastic Surgery.* 2011;64:559-560.
118. Akita S, Tanaka K, Hirano A. Lower extremity reconstruction after necrotising fasciitis and necrotic skin lesions using a porcine-derived skin substitute. *British Journal of Plastic Surgery.* 2006;59:759-763.
119. Maguiña P, Palmieri TL, Greenhalgh DG. Split thickness skin grafting for recreation of the scrotum following Fournier's gangrene. *Burns.* 2003;29:857-862.
120. Altchek ED, Hoffman S. Scrotal reconstruction in Fournier syndrome. *Ann Plast Surg.* 1979;3:523-528.
121. Banks DW, O'Brien DPr, Amerson JR, Hester TRJ. Gracilis musculocutaneous flap scrotal reconstruction after Fournier gangrene. *Urology.* 1986;28:275-276.
122. Hallock GG. Scrotal reconstruction following fournier gangrene using the medial circumflex femoral artery perforator flap. *Ann Plast Surg.* 2006;57:333-335.

123. Monteiro E, Carvalho P, Costa P, Ferraro A. "Inner thigh lift flap" for Fournier gangrene of the scrotum. *Plast Reconstr Surg*. 2002;110:1372-1373.
124. Schumacher H, Tehrani H, Irwin MS, Malata CM. Abdominoplasty as an adjunct to the management of peri-Caesarian section necrotising fasciitis. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2008;61:807-810.
125. Brandt MM, Corpron CA, Wahl WL. Necrotizing soft tissue infections: a surgical disease. *Am Surg*. 2000;66:967-970.
126. Golger A, Ching S, Goldsmith CH, Pennie RA, Bain JR. Mortality in patients with necrotizing fasciitis. *Plast Reconstr Surg*. 2007;119:1803-1807.
127. Lee CY, Kuo LT, Peng KT, Hsu WH, Huang TW, Chou YC. Prognostic factors and monomicrobial necrotizing fasciitis: gram-positive versus gram-negative pathogens. *BMC Infect Dis*. 2011;11:5.
128. Huang K, Hung M, Lin Y et al. Independent Predictors of Mortality for Necrotizing Fasciitis: A Retrospective Analysis in a Single Institution. *The Journal of Trauma: Injury, Infection, and Critical Care*. 2011;71:467-473.
129. Citak M, Fehmer T, Backhaus M et al. Does spinal cord injury influence the mortality rate in patients with necrotizing fasciitis? *Spinal Cord*. 2011;1-3.
130. Anaya D, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections. *Arch Surg*. 2005;140:151-157.
131. Yaghoubian A, de Virgilio C, Dauphine C, Lewis RJ, Lin M. Use of admission serum lactate and sodium levels to predict mortality in necrotizing soft-tissue infections. *Arch Surg*. 2007;142:840-846.

132. Morgan M. Diagnosis and management of necrotising fasciitis: a multiparametric approach. *J Hosp Infect.* 2010;75:249-257.
133. Rieger UM, Gugger CY, Farhadi J et al. Prognostic factors in necrotizing fasciitis and myositis: analysis of 16 consecutive cases at a single institution in Switzerland. *Ann Plast Surg.* 2007;58:523-530.
134. Yilmazlar T, Ozturk E, Alsoy A, Ozguc H. Necrotizing Soft Tissue Infections: APACHE II Score, Dissemination, and Survival. *World J Surg.* 2007;31:1858-1862.
135. Martinschek A, Evers B, Lampl L, Gerngroß H, Schmidt R, Sparwasser C. Prognostic Aspects, Survival Rate, and Predisposing Risk Factors in Patients with Fournier's Gangrene and Necrotizing Soft Tissue Infections: Evaluation of Clinical Outcome of 55 Patients. *Urol Int.* 2012;89:173-179.
136. Bakleh M, Wold LE, Mandrekar JN, Harmsen WS, Dimashkieh HH, Baddour LM. Correlation of histopathologic findings with clinical outcome in necrotizing fasciitis. *Clin Infect Dis.* 2005;40:410-414.
137. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:818-829.
138. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
139. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related

problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. Crit Care Med. 1998;26:1793-1800.

140. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. JAMA. 2001;286:1754-1758.

141. Ho KM. Combining sequential organ failure assessment (SOFA) score with acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score to predict hospital mortality of critically ill patients. Anaesth Intensive Care. 2007;35:515-521.

142. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101:1644-1655.

143. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). Ann Intern Med. 1996;125:680-687.

144. Ward N, Casserly B, Ayala A. The Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) in Critically Ill Patients. Clinics in Chest Medicine. 2008;29:617-625.

## **X. Apéndice**





#### INFORME DEL COMITE ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Don Antonio Gil Aguado, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz

#### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del el investigador Sergio Álvarez García-Peñuela del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz" para que se realice el estudio titulado 'DETERMINANTES DE MORTALIDAD EN EL PACIENTE CRÍTICO CON INFECCIÓN NECROSANTE DE PARTES BLANDAS', código HULP: PI-1427,

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Esta garantizada la Confidencialidad de los datos de carácter personal.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por el Dr. Sergio Álvarez García-Peñuela del Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora del Hospital General del Hospital Universitario "La Paz", como investigador principal.

Lo que firmo en Madrid a 10 de enero de 2013

Firmado: Don Antonio Gil Aguado

